Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Note réglementaire

REG2007-03

Prothioconazole

En vertu du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA), l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) accorde une homologation temporaire à la matière active (m.a.) prothioconazole et à sa préparation commerciale (PC), le fongicide foliaire Proline 480 SC (ci-après appelé Proline 480 SC) qui contient du prothioconazole. La PC est destinée à être utilisée pour enrayer ou lutter contre les maladies à *ascomycètes*, *basidiomycètes* et *deuteromycètes* touchant les pois chiches, les lentilles, le canola, le colza, la moutarde cultivée, le blé et l'orge.

La présente note réglementaire contient un sommaire des données examinées et un exposé des raisons qui justifient la décision réglementaire concernant ces produits.

(also available in English)

Le 31 janvier 2007

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6605C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.pmra-arla.gc.ca
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
Télécopieur : 613-736-3758

Santé Canada Health Canada

Canada

ISBN : 978-0-662-73443-7 (978-0-662-73444-4)
Numéro de catalogue : H113-7/2007-3F (H113-7/2007-3F-PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2007

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Avant-propos

L'ARLA de Santé Canada a évalué les renseignements disponibles conformément au RPA et elle a jugé qu'ils étaient suffisants pour permettre la détermination de l'innocuité, des avantages et de la valeur du prothioconazole et de sa PC, le Proline 480 SC. La m.a. et la PC ont été examinées dans le cadre d'un examen conjoint avec la United States Environmental Protection Agency (EPA). L'ARLA conclu que l'utilisation du prothioconazole et de sa PC, Proline 480 SC, conformément au mode d'emploi de l'étiquette, présente des avantages et une valeur aux termes du RPA, sans comporter de risques inacceptables. Par conséquent, d'après ces considérations et en vertu du RPA, elle propose l'homologation temporaire du prothioconazole et du Proline 480 SC pour enrayer ou lutter contre les maladies à *ascomycètes*, *basidiomycètes* et *deuteromycètes* touchant les pois chiches, les lentilles, le canola, le colza, la moutarde cultivée, le blé et l'orge.

La société Bayer CropScience présentera des données additionnelles sur la toxicologie, la stabilité à l'entreposage et l'alimentation du bétail; elle effectuera également des études chimiques additionnelles sur les résidus. Il s'agit là d'une condition à l'obtention de cette homologation temporaire. Après examen de ces renseignements, l'ARLA publiera un projet de décision réglementaire et sollicitera les commentaires des intéressés avant d'arrêter sa décision réglementaire finale.

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 1
1.1 Description de la matière active et des impuretés 1
1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active et de sa préparation commerciale 2
1.3 Détails relatifs aux utilisations et autres renseignements 4

2.0 Méthodes d'analyse 4
2.1 Méthode d'analyse de la matière active telle que fabriquée 4
2.2 Méthode d'analyse de la formulation 5
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 5
2.3.1 Méthodes d'analyse des résidus dans l'environnement 5
2.3.2 Méthode d'analyse de plusieurs résidus 6
2.3.3 Méthode d'analyse des résidus dans les végétaux et les produits végétaux 6
2.3.4 Méthode d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale 7

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 7
3.1 Sommaire toxicologique intégré 7
3.2 Choix d'une valeur de référence toxicologique pour l'évaluation du risque associé à une exposition alimentaire à long terme : dose journalière admissible 12
3.3 Choix d'une valeur de référence toxicologique pour l'évaluation du risque associé à une exposition alimentaire aiguë : dose aiguë de référence 12
3.4 Choix d'une valeur de référence toxicologique pour l'évaluation du risque associé à l'exposition professionnelle et occasionnelle 13
3.5 Effets sur la santé humaine et animale découlant de l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient 14
3.5.1 Évaluation de l'exposition des manipulateurs du produit 14

4.0 Sommaire des données sur les résidus 17

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement 19
5.1 Propriétés physiques et chimiques ayant une incidence sur l'environnement ... 19
5.2 Transformation abiotique 20
5.3 Biotransformation 20
5.4 Mobilité 22
5.5 Dissipation et accumulation dans les conditions sur le terrain 22
5.6 Bioaccumulation 24
5.6.1 Prothioconazole et prothioconazole-desthio 24
5.6.2 Prothioconazole-S-méthyle 24
5.6.3 Prothioconazole-thiazocine 25
5.6.4 1,2,4-triazole 25
5.7 Sommaire du comportement et du devenir en milieu terrestre 25
5.8 Sommaire du comportement et du devenir en milieu aquatique 26

5.9 Concentrations prévues dans l'environnement 27
5.9.1 Sol 27
5.9.2 Systèmes aquatiques 28
5.9.3 Végétation et autres sources d'aliments 30

6.0 Effets sur les espèces non ciblées 30
6.1 Effets sur les organismes terrestres 30
6.2 Effets sur les organismes aquatiques 32
6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées 33
6.4 Caractérisation du risque 33
6.4.1 Comportement dans l'environnement 34
6.4.2 Organismes terrestres 34
6.4.3 Organismes aquatiques 37
6.4.4 Incertitude relative au risque pour les premiers stades de vie des poissons et pour les amphibiens 41
6.5 Atténuation des risques 41
6.5.1 Énoncés figurant sur l'étiquette 42

7.0 Efficacité 44
7.1 Efficacité contre les organismes ciblés ou d'après l'effet obtenu 44
7.1.1 Utilisations prévues 44
7.1.2 Mode d'action 45
7.1.3 Cultures 45
7.1.4 Efficacité contre les organismes nuisibles 45
7.1.5 Volume total de pulvérisation 49
7.1.6 Adjuvant 49
7.2 Phytotoxicité pour les végétaux ciblés ou les produits de végétaux ciblés 50
7.3 Durabilité 50
7.3.1 Recensement des solutions de remplacement 50
7.3.2 Compatibilité avec les méthodes de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée 51
7.3.3 Contribution à la réduction des risques 51
7.3.4 Renseignements sur l'acquisition, réelle ou potentielle, de résistance 52
7.4 Conclusions 52
7.4.1 Sommaire 53

8.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 55

9.0 Décision réglementaire 56

Liste des abréviations 58

Annexe I Toxicologie 63
Tableau 1 Sommaire toxicologique : prothioconazole 63
Tableau 2 Sommaire toxicologique : prothioconazole-desthio 84

Annexe II Résidus 101
Tableau 1 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments 101
Tableau 2 Aperçu de la chimie des résidus dans les aliments, d'après des études sur le métabolisme et l'évaluation du risque 125

Annexe III Évaluation environnementale 127
Tableau 1 Propriétés physiques et chimiques du prothioconazole ayant une incidence sur l'environnement 127
Tableau 2 Propriétés physiques et chimiques du prothioconazole-desthio ayant une incidence sur l'environnement 128
Tableau 3 Propriétés physique et chimiques du prothioconazole-S-méthyle ayant une incidence sur l'environnement 128
Tableau 4 Propriétés physiques et chimiques du 1,2,4-triazole ayant une incidence sur l'environnement 129
Tableau 5 Propriétés physiques et chimiques du prothioconazole-thiazocine ayant une incidence sur l'environnement 129
Tableau 6 Comportement et devenir en milieu terrestre 130
Tableau 7 Produits de transformation en milieu terrestre 132
Tableau 8 Comportement et devenir en milieu aquatique 134
Tableau 9 Produits de transformation en milieu aquatique 135
Tableau 10 Principales données de modélisation pour les eaux souterraines et les eaux de surface en ce qui concerne l'évaluation de niveau 1 du prothioconazole et de ses produits de transformation, le prothioconazole-desthio et le prothioconazole-S-méthyle 135
Tableau 11 Résultats de la modélisation des CPE de niveau 1 des scénarios aquatiques pour le prothioconazole, le prothioconazole-desthio et le prothioconazole-S-méthyle combinés 136
Tableau 12 Résultats de la modélisation des CPE de niveau 1 du prothioconazole et de ses produits de transformation, le prothioconazole-desthio et le prothioconazole-S-méthyle combinés, dans les sources potentielles d'eau potable 136
Tableau 13 Résultats de la modélisation des CPE de niveau 2 du prothioconazole et de ses produits de transformation, le prothioconazole-desthio et le prothioconazole-S-méthyle, combinés dans les sources potentielles d'eau potable 137
Tableau 14 CPE maximale des RTT sur la végétation et les insectes après une pulvérisation directe 137
Tableau 15 CPE maximales des RTT dans les régimes alimentaires des oiseaux et des mammifères 138
Tableau 16 Effets sur les organismes terrestres 138
Tableau 17 Effets du prothioconazole, du prothioconazole-desthio, du prothioconazole-S-méthyle et de la formulation JAU6476 480 SC sur les organismes aquatiques 146
Tableau 18 Système de classification du risque 150
Tableau 19 Risque pour les organismes terrestres 150

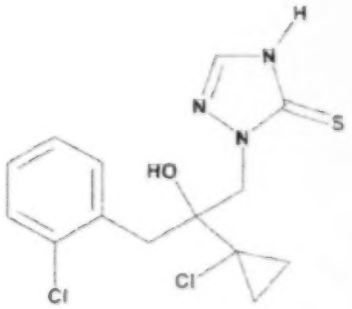
Tableau 20 Évaluation préalable des quotients de risque aigü et chronique pour les organismes aquatiques exposés aux RTT (prothioconazole + prothioconazole-desthio + prothioconazole-S-méthyle) 156
Tableau 21 Quotients de risque pour les organismes aquatiques déterminés en fonction du ruissellement des RTT 158

Références 163

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active et des impuretés

Description de la matière active de qualité technique

Matière active		Prothioconazole
Fonction		Fongicide
Nom chimique		
1.	Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)	(R,S) 2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophényl)-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione
2.	Chemical Abstracts Service (CAS)	2-[2-(1-Chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophényl)-2-hydroxypropyl]-1,2-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione
Numéro CAS		178928-70-6
Formule moléculaire		$C_{14}H_{15}Cl_2N_3OS$
Poids moléculaire		344,3
Formule développée		
Pureté nominale de la m.a.		97,7 % (95,5 à 100 %)
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre		Le prothioconazole de qualité technique ne contient ni impureté ni microcontaminant figurant sur la liste des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST).

1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active et de sa préparation commerciale

Produit de qualité technique : Prothioconazole

Propriétés	Résultats	Commentaires
État physique et couleur	Poudre incolore	
Odeur	Légère odeur non caractéristique	
Point ou plage de fusion	139,1 à 144,5 °C	
Point ou plage d'ébullition	Sans objet	
Densité à 20 °C	1,36 g/ml	
Pression de vapeur	**Température (°C)** — **Pression de vapeur (Pa)** 20 — $<< 4 \times 10^{-7}$ 25 — $<< 4 \times 10^{-7}$	Les résidus se trouvant sur le feuillage et les fruits risquent peu de diminuer par suite de la volatilisation Non volatil à partir de l'eau
Constante de la loi d'Henry à 20 °C	$4,5 \times 10^{-12}$ atm × m^3/mole	Pas de volatilisation prévue à partir des sols humides ou des surfaces d'eau
Spectre d'absorption ultraviolet (UV)-visible	Pic maximal à 257 nm. Pas d'absorption à > 300 nm.	Photodégradable dans la plage UV
Solubilité dans l'eau à 20 °C	**pH** — **Solubilité (g/L)** 4 — 0,005 8 — 0,3 9 — 2,0	Soluble à pH acide ou neutre, mais très soluble à pH alcalin

Propriétés	Résultats		Commentaires
Solubilité dans certains solvants organiques à 20 °C	**Solvant**	**Solubilité (g/L)**	En général, la solubilité semble s'accroître avec l'augmentation de polarité du solvant organique
	Acétone	> 250	
	Acétonitrile	69	
	Dichlorométhane	88	
	Diméthylsulfoxyde	126	
	Acétate d'éthyle	> 250	
	1-Octanol	58	
	2-Propanol	87	
	Xylène	8	
Coefficient de partage *n*-octanol–eau (K_{oe}) à 20 °C	**pH**	**log K_{oe}**	Bioaccumulation potentielle en conditions de pH acide à neutre
	eau	4,05	
	4	4,16	
	7	3,82	
	9	2,0	
Constante de dissociation (pK_a)	pK_a = 6,9		
Stabilité (température, métaux)	Stable à température ambiante en présence d'air. Stable en présence de la plupart des métaux. Changements de couleur observés en présence de matériaux cuivrés.		

Préparation commerciale : fongicide foliaire Proline 480 SC

Propriétés	Résultats
Couleur	Blanc cassé
Odeur	Légère odeur de peinture au latex
État physique	Liquide
Type de formulation	Concentré en suspension
Teneur garantie	480 g m.a./L garantie nominale (limites : 466 g/L à 494 g m.a./L)
Produits de formulation	La préparation ne contient ni produit de formulation figurant sur la liste 1 de l'ARLA, ni produit de formulation figurant sur la liste des substances de la voie 1 de la PGST.
Description du contenant	Bouteilles de polyéthylène haute densité

Propriétés	Résultats
Densité apparente	1,17 g/ml à 20 °C
pH	7,0 pour une dilution à 10 % dans l'eau distillée
Caractère oxydant ou réducteur	Le produit n'a pas de propriétés oxydantes ou réductrices.
Stabilité à l'entreposage	Le produit s'est révélé stable pendant au moins un an en conditions d'entreposage.
Explosivité	Le produit n'a aucune propriété explosive.

1.3 Détails relatifs aux utilisations et autres renseignements

Bayer CropScience a présenté une demande d'homologation conjointe aux États-Unis et au Canada pour un nouveau fongicide systémique, la m.a. prothioconazole (JAU 6476) et sa PC, le Proline 480 SC. Le prothioconazole est un fongicide du groupe 3 des inhibiteurs de la biosynthèse des stérols (fongicides IBS) que l'on classe plus précisément comme un inhibiteur de la déméthylation (DMI). Le Proline 480 SC est formulé sous forme de concentré soluble avec une teneur garantie de 480 g de prothioconazole par litre de produit.

Le Proline 480 SC est un fongicide foliaire destiné à être utilisé sur plusieurs cultures céréalières et légumières, dont l'orge, le blé (blé de printemps, blé dur, blé d'hiver), le canola, le colza, la moutarde cultivée, les pois chiches et les lentilles. Le demandeur propose des doses d'application variant de 210 à 420 ml de produit/ha (100 à 200 g m.a./ha), avec un maximum de deux traitements ou 735 ml/ha par année pour le blé et l'orge, et trois traitements ou 840 ml de produit/ha par année pour le canola, les pois chiches et les lentilles.

Selon Bayer CropScience, le Proline 480 SC permet d'enrayer ou de lutter contre les maladies suivantes des céréales : la fusariose de l'épi (aussi connue sous le nom de brûlure de l'épi, qui est causée par diverses espèces de *Fusarium*), les rayures réticulées (*Pyrenophora teres*), la rhynchosporiose (*Rhynchosporium secalis*), la tache helminthosporienne (*Cochliobolus sativus*), la tache des glumes (*Stagonosora nodorum*), la tache septorienne (*Septoria tritici*), la tache bronzée (*Pyrenophora tritici-repentis*) et la rouille des feuilles (*Puccinia recondita*). Le demandeur propose également l'utilisation du Proline 480 SC pour lutter contre la pourriture à sclérotes (*Sclerotinia sclerotiorum*) du canola, du colza et de la moutarde cultivée et contre l'ascochytose (*Ascochyta* spp.) des pois chiches et des lentilles.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthode d'analyse de la matière active telle que fabriquée

Le demandeur a utilisé la chromatographie liquide à haute performance (CLHP) avec détection UV pour effectuer le dosage du prothioconazole et des impuretés présentes dans le produit de qualité technique. Le diéthylphtalate a été utilisé comme étalon interne pour quantifier la m.a. et

comme étalon externe, pour les impuretés. Les méthodes se sont avérées précises, l'écart-type relatif (ETR) étant de 0,31 % pour la m.a. et de 0,24 à 0,40 % pour les impuretés. L'absence d'interférences aux temps de rétention des analytes d'intérêt montre bien la spécificité de la méthode.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Une méthode de CLHP a été utilisée pour le dosage du prothioconazole dans la formulation. Le benzoate de butyle a servi d'étalon interne pour quantifier la substance. La méthode s'est révélée linéaire, précise (ETR de 0,61 %) et exacte (récupération moyenne de 99,4 %). L'absence d'interférences au temps de rétention de l'analyte d'intérêt montre bien la spécificité de la méthode. L'Agence juge cette méthode acceptable comme méthode d'analyse aux fins de vérification réglementaire.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

2.3.1 Méthodes d'analyse des résidus dans l'environnement

2.3.1.1 Méthode d'analyse (composé d'origine et produits de transformation) : sol

Les résidus du composé d'origine, le prothioconazole, et des produits de transformation, le prothioconazole-desthio, le prothioconazole-thiazocine et le prothioconazole-S-méthyle, ont été extraits du sol à l'aide d'une solution d'acétonitrile (ACN), d'eau et de chlorhydrate de cystéine dans un rapport volume/volume/poids (v/v/p) de 800:200:0,5. On a analysé l'extrait obtenu par chromatographie en phase liquide et spectrométrie de masse en tandem avec ionisation par électronébulisation(CPL-SM/SM), et on a effectué la quantification en fonction d'une quantité connue d'isotopes lourds des étalons internes. Les taux de récupération moyens du prothioconazole, du desthio, du S-méthyle et du thiazocine, à partir d'échantillons enrichis à 10 ppb, étaient respectivement de 98,3, 103,1, 101,4 et 99,7 %. On a établi la limite de quantification (LQ) du prothioconazole et de ses métabolites dans le sol à 10 ppb. L'ETR variait de 2,9 à 7,0 % (n = 12). Aucune interférence analytique n'a été observée aux temps de rétention des analytes. D'après les chromatogrammes et les données de validation, l'ARLA juge que cette méthode est acceptable à titre de méthode de surveillance après l'homologation.

2.3.1.2 Méthode d'analyse (composé d'origine et produits de transformation) : sédiments

Cet aspect est couvert dans la section 2.3.1.1.

2.3.1.3 Méthode d'analyse (composé d'origine et produits de transformation) : eau

Les résidus du composé d'origine, le prothioconazole, et ses produits de transformation (le prothioconazole-desthio, le prothioconazole-thiazocine et le prothioconazole-S-méthyle) ont été extraits de l'eau à l'aide d'une cartouche C18 d'extraction en phase solide (EPS), puis élués avec une solution d'ACN et d'eau (9:1, v/v). On a analysé la solution obtenue par CLHP et SM en tandem avec ionisation par électronébulisation (CHLP-SM/SM). On a validé la méthode à l'aide d'un témoin d'eau provenant de New Port, Arkansas, à 0,3 partie par milliard (ppb) et 3 ppb. Les

taux de récupération moyens du prothioconazole, du desthio, du S-méthyle et du thiazocine, à partir d'échantillons enrichis à 0,3 ppb étaient respectivement de 96, 107, 103 et 104 %. Les récupérations moyennes de prothioconazole, desthio, S-méthyle et thiazocine, à partir des échantillons enrichis à 3 ppb, étaient de 99 %, pour tous les analytes. On a établi la LQ du prothioconazole et de ses produits de transformation dans l'eau à 10 ppb.

On a utilisé la CLHP-SM/SM pour doser le 1,2,4-triazole dans l'eau provenant de Live Oak en Californie. On a ajouté un isotope du triazole comme étalon interne à l'échantillon d'eau. On a effectué une dérivatisation de l'extrait avec du chlorure de dansyle pour former un dérivé de triazole de dansyle. Le dérivé a été fractionné avec de l'acétate d'éthyle et séché avec du sulfate de sodium anhydre. On l'a ensuite concentré à siccité et reconstitué avec de l'ACN. On a analysé l'extrait concentré par CPL-SM/SM en mode d'ionisation positive. Les taux de récupération moyens du triazole variaient de 109 % à 114 % dans tous les échantillons enrichis à 0,10 ppb, et de 100 % à 102 % dans les échantillons enrichis à 1,00 ppb. On a établi la LQ à 0,1 ppb pour le 1,2,4-triazole.

D'après les chromatogrammes et les données de validation, l'ARLA juge que les méthodes de dosage des résidus du composé d'origine et de ses produits de transformation dans l'eau sont acceptables comme méthodes de surveillance après l'homologation.

2.3.2 Méthode d'analyse de plusieurs résidus

Pour vérifier la présence de résidus de prothioconazole, de prothioconazole-desthio, de prothioconazole-4-hydroxy, de thiazole et d'acide triazolylacétique, le demandeur a utilisé la méthode d'analyse de plusieurs résidus (MAPR) de la United States Food and Drug Administration (FDA) (*Multi-Residue Method Test guidelines*, Pesticides Analytical Manual [PAM], vol. I, 1994). D'après les résultats obtenus, les résidus des dérivés du prothioconazole n'ont pas pu être récupérés de manière adéquate à partir des matrices végétales ou animales soumises aux divers protocoles de MAPR. Par conséquent, la MAPR n'est pas appropriée ni pour déterminer la définition des résidus de prothioconazole ni pour doser les résidus de triazole, de triazolylalanine ou d'acide triazolylacétique.

2.3.3 Méthode d'analyse des résidus dans les végétaux et les produits végétaux

Le demandeur a mis au point une méthode de CLHP-SM/SM qu'il propose pour obtenir des données et pour vérifier le respect de la réglementation. Dans les matrices végétales, une procédure d'extraction oxydante convertit les résidus de prothioconazole en un mélange de prothioconazole-desthio et d'acide sulfonique de prothioconazole. Les résultats sont exprimés en équivalents de prothioconazole. Cette méthode satisfait aux exigences relatives à la spécificité, l'exactitude et la précision, à la LQ propre à la méthode. Les taux de récupération sont acceptables (70 à 120 %) et permettent de cerner adéquatement les concentrations de résidus prévues dans des matrices végétales représentatives. On a démontré que l'efficacité d'extraction était adéquate en utilisant des résidus radiomarqués de fourrage de blé et de feuillage de betterave à sucre analysés à l'aide de la méthode de vérification réglementaire. Il n'a pas été nécessaire d'effectuer des analyses de confirmation compte tenu de la grande spécificité de la méthode de CLHP-SM/SM.

2.3.4 Méthode d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale

Le demandeur a mis au point une méthode de CLHP avec ionisation par électronébulisation couplée à la SM/SM qu'il propose pour obtenir des données et pour vérifier le respect des limites maximales de résidus (LMR) dans le lait et les tissus des bovins. Dans les matrices animales, les extraits ont été hydrolysés avec de l'acide, et les résultats sont exprimés en équivalents de prothioconazole (prothioconazole, prothioconazole-desthio, prothioconazole-4-hydroxy, y compris les conjugués qui pourraient être convertis en ces composés par hydrolyse acide). La méthode satisfait aux exigences relatives à la spécificité, l'exactitude et la précision, à la LQ propre à la méthode. Les taux de récupération obtenus à partir de matrices animales représentatives sont acceptables (70 à 120 %). On a démontré que l'efficacité d'extraction était adéquate en utilisant des résidus radiomarqués de lait de chèvre, de foie de chèvre, de tissus musculaires de chèvre et de gras de chèvre analysés à l'aide de la méthode de vérification réglementaire. Il n'a pas été nécessaire d'effectuer des analyses de confirmation de la méthode de vérification réglementaire proposée compte tenu de la grande spécificité de la méthode de CLHP-SM/SM.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique intégré

L'ARLA a procédé à l'examen détaillé des bases de données toxicologiques sur le prothioconazole (aussi désigné sous le nom de composé d'origine dans ce document) et son principal métabolite le prothioconazole-desthio (aussi désigné sous le nom de « desthio »). Les bases de données sont complètes; elles comprennent la gamme complète des études de toxicité habituellement requises aux fins réglementaires. Les études ont été effectuées conformément aux protocoles d'essais internationaux actuellement en vigueur et aux bonnes pratiques de laboratoire (BLP). Les données scientifiques sont d'une grande qualité et l'on considère que la base de données est adéquate pour définir la majorité des effets toxiques pouvant résulter de l'exposition à ce produit chimique.

On a établi que la toxicité aiguë du prothioconazole (98,8 à 99,8 %) pour le rat Wistar est faible par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Le produit s'est révélé non irritant lorsqu'il a été appliqué aux yeux ou à la peau du lapin himalayen. Le test de sensibilisation cutanée, par la méthode de maximalisation, a donné des résultats négatifs chez le cobaye.

On a évalué chez des rats Wistar la toxicité des métabolites suivants chez les plantes et des impuretés du prothioconazole pour lesquels on a conclu que cette toxicité était faible :

- isomère asymétrique du prothioconazole;
- prothioconazole-méthyle;
- disulfure asymétrique de prothioconazole;
- prothioconazole-alpha hydroxy desthio;
- prothioconazole-alpha acétoxy desthio;
- prothioconazole-benzylpropyldiol;
- prothioconazole-triazolinone;
- prothioconazole-deschloro.

De plus, on considère que la toxicité aiguë du sel de potassium d'acide sulfonique de prothioconazole est très élevée. Le test de sensibilisation cutanée au prothioconazole-deschloro, par la méthode de maximalisation, a donné des résultats positifs chez les cobayes.

On a établi que la toxicité aiguë du desthio (93,7 à 95,4 %) pour les rats Wistar et les souris NMRI est faible par voie orale. Bien qu'il y ait eu peu de mortalité aux doses élevées, on a relevé plusieurs observations cliniques comme une motilité réduite, de l'apathie, une respiration laborieuse et des états spasmodiques. La dose létale à 50 % (DL_{50}) par injection intrapéritonéale a varié de 450 à 630 mg/kg. On considère également que la toxicité aiguë du desthio est faible par voie cutanée et par inhalation chez les rats Wistar. Le desthio s'est avéré légèrement irritant pour les yeux et non irritant pour la peau des lapins néo-zélandais blancs (NZB). Le test de Buehler, qui mesure la sensibilisation cutanée, a donné des résultats négatifs chez les cobayes pour ce produit.

On a établi que la toxicité aiguë du Proline 480 SC, pour les rats Wistar était faible par voie orale et voie cutanée, et légère par inhalation. Il n'y a pas eu de mortalité, mais la concentration à l'essai n'était pas assez élevée pour confirmer une faible toxicité. Le produit n'était pas irritant lors de l'application oculaire chez les lapins NZB et il était légèrement irritant lors de l'application cutanée chez cette même espèce. Le test de maximalisation, qui mesure la sensibilisation cutanée, a donné des résultats négatifs chez les cobayes pour ce produit.

Les doses orales de prothioconazole, simples ou répétées, ont rapidement été absorbées et excrétées. Il y a eu absorption d'au moins 90 % de la dose administrée (DA); l'excrétion a été presque complète et la principale voie de clairance était les matières fécales (par l'intermédiaire de la bile). Dans les 48 h, on a pu détecter de 86 à 94 % de la DA dans l'urine et les matières fécales. Les résidus ont rapidement diminué dans les tissus, les concentrations les plus élevées (relativement au poids des organes et non à la DA) se retrouvant dans le foie, les reins, la capsule adipeuse du rein et les adipocytes bruns, la thyroïde et les glandes surrénales. Bien que la radioactivité résiduelle ait été faible, elle était trois fois plus élevée chez les femelles que chez les mâles. Outre cette constatation, il y avait peu de différences quantitatives entre les sexes, aux doses simples, faibles ou élevées ainsi qu'aux doses répétées.

En plus du composé d'origine, on a trouvé 18 métabolites dans les excrétats des animaux ayant reçu le composé d'origine. Les types de réactions métaboliques étaient les suivants : désulfuration, hydroxylation oxydative de la fraction phényle et conjugaison de l'acide glucuronique. Dans les matières fécales, c'est le composé d'origine qui était le plus courant, suivi du desthio. Tous les autres métabolites comptaient pour moins de 8 % de la DA. Dans l'urine, les principaux métabolites retrouvés étaient le prothioconazole-S- ou le -O-glucuronide. On n'a constaté aucune différence significative entre les sexes.

Le profil toxicocinétique du desthio est semblable à celui du composé d'origine : 90 % de la DA était excrétée dans la bile et l'urine après 48 h. De 5 à 6 % du composé se retrouvait encore dans la carcasse à ce moment là. Le desthio s'est accumulé préférentiellement dans le gras plutôt que le plasma, cependant il s'agissait d'une très petite fraction de la DA. Dans une étude toxicocinétique chez des rates gravides, les animaux ayant reçu une dose de 1 ou 3 mg/kg par voie orale, ou de 30 mg/kg par voie cutanée, présentaient des concentrations plasmatiques

similaires après une administration simple ou répétée. La dose supérieure par voie cutanée (100 mg/kg) a donné une concentration plasmatique trois fois plus élevée après l'administration répétée par rapport à la dose unique. Les doses cutanées répétées étaient mal absorbées (environ 5 à 10 % atteignant la circulation systémique).

Dans une étude à court terme (28 jours) sur l'exposition par voie cutanée, on n'a relevé aucun effet jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg poids corporel (p.c.)/jour (j), après des applications répétées de prothioconazole sur la peau rasée de rats albinos. Il n'y a pas eu d'étude équivalente faite avec le desthio. Dans une étude à court terme (28 j) chez des rats Wistar exposés au desthio par inhalation, on n'a constaté aucun effet attribuable au traitement, mais la dose d'essai maximale (DEM) ne représentait qu'un quart de la dose limite pour ce type d'étude.

Dans des études de toxicité chronique et subchronique, le prothioconazole et le desthio ont eu des effets sur les organes suivants : le foie, les reins (composé d'origine seulement), les ovaires et la thyroïde. Le desthio a toujours eu des effets toxiques à des doses inférieures à celles du composé d'origine. On a constaté une toxicité généralisée chez les rats, les souris et les chiens, se manifestant par des diminutions du p.c., du gain en p.c, de la consommation alimentaire (CA) et/ou de l'efficacité alimentaire. La consommation d'eau (CE) et le volume d'urine étaient accrus dans le groupe exposé au prothioconazole. Les effets toxiques sur le foie étaient évidents dans la plupart des études, se manifestant notamment par une augmentation de la grosseur et du poids du foie, une altération des concentrations enzymatiques, des changements graisseux, des modifications de la couleur du foie, et parfois par une hypertrophie et une nécrose des hépatocytes. On a aussi observé une augmentation du poids des reins et une incidence accrue de cristaux et de minéralisation, d'inflammation chronique, de pigmentation, de tubules basophiles, de tubules dilatés ou dégénérés ainsi que de fibrose interstitielle chronique en plusieurs foyers dans le groupe exposé au prothioconazole. Les effets toxiques sur la thyroïde étaient plus rares mais incluaient une augmentation du poids de la glande, une altération des concentrations hormonales (particulièrement des diminutions de T4), une hypertrophie folliculaire et une minéralisation colloïdale. Les effets sur les ovaires comprenaient un aspect hypertrophié, des poids accrus, une incidence accrue d'œdème du stroma, une dégénérescence hémorragique des corps jaunes, un changement dans le nombre de corps jaunes et une augmentation des follicules antraux ou tertiaires.

Les études à long terme chez des rats et des souris n'ont fourni aucune indication d'oncogénicité induite par le traitement. Il n'est donc pas nécessaire de procéder à une estimation du risque de cancer, ni pour le prothioconazole ni pour le desthio.

Le test d'Ames (mutations géniques bactériennes) n'a révélé aucun signe de mutagénicité potentielle du prothioconazole de qualité technique *in vitro*. Dans le cadre d'un essai *in vitro* d'aberration chromosomique chez les mammifères (cultures de cellules V79 de poumons de hamster chinois), une étude a donné des résultats négatifs pour le prothioconazole (non clastogène) tandis qu'une autre a donné des résultats positifs (on a estimé que le résultat positif était conséquent à la cytotoxicité). Pour la synthèse d'ADN non programmée, les résultats étaient équivoques pour le prothioconazole dans le cadre de l'essai *in vitro*, mais ils étaient négatifs *in vivo* (les deux essais ont été effectués avec des hépatocytes primaires de rat). Dans une étude *in vivo*, le prothioconazole n'a pas induit la formation de micronoyaux (test du micronoyau chez

la souris). Selon les données présentées, le prothioconazole n'est pas considéré comme étant génotoxique dans les conditions des essais effectués.

Quant au métabolite desthio, on a obtenu des résultats négatifs dans le cadre des essais suivants : tous les tests de génotoxicité, un test d'Ames sur les mutations géniques bactériennes, un essai de mutation génique *in vitro* (cellules V79), un test d'aberrations chromosomiques (cellules V79), un essai *in vitro* sur la synthèse d'ADN non programmée (hépatocytes primaires de rat) et un test du micronoyau *in vivo* (souris NMRI).

Plusieurs autres métabolites des plantes et impuretés du prothioconazole (-deschloro, -alpha acétoxy desthio, sel de potassium d'acide sulfonique, -benzylpropyldiol, -méthyle, -isomère asymétrique, -disulfure asymétrique, -alpha hydroxy desthio, -triazolinone) ont été soumis au test d'Ames de mutation bactérienne et tous les résultats obtenus étaient négatifs.

On a constaté des signes de tératogénicité à des doses toxiques pour la mère dans le cadre d'études de toxicité du prothioconazole sur le plan du développement chez des rats (microphthalmie) et d'études de toxicité du desthio à des doses non toxiques pour les mères sur le plan du développement chez des lapins (arthrogrypose). On a noté des signes quantitatifs de sensibilité chez les petits exposés au desthio, des signes se manifestant par la présence de côtes surnuméraires à des doses d'exposition non toxiques pour les mères. Une paire de côtes surnuméraires n'est habituellement pas considérée comme un signe d'effet nocif. Toutefois, on a relevé plusieurs paires de côtes surnuméraires (de une à trois paires), une anomalie qui ne s'est pas toujours résorbée au cours du développement des rats. Aux doses toxiques pour les mères, il y avait une incidence accrue de retard d'ossification ou de non-ossification des doigts, des orteils, des sternèbres et d'os pubiens; de dysplasie des os pubiens, de cryptorchidisme, de mâchoire inclinée, de dilatation du bassinet du rein, de fente palatine, d'hydrocéphalie, d'hydronéphrose, de macroglossie et de dysplasie de l'os diaphysaire. Il y avait également diminution du p.c. chez les petits ainsi qu'une augmentation des pertes et résorptions fœtales postimplantation. La toxicité pour les mères était semblable à celle observée dans le cadre des études de toxicité subchronique, avec en plus les observations suivantes : diminution du nombre de fœtus vivants par mère, augmentation des poids placentaires, augmentation des pertes de portées complètes et diminution du taux de gestation.

On a évalué la toxicité de deux autres métabolites et impuretés sur le plan du développement des rats. Le prothioconazole deschloro a occasionné une diminution du nombre de fœtus vivants, une diminution du gain en p.c., une augmentation de la miction et de la CE, de légères dilatations du bassinet du rein et de l'uretère, une augmentation des côtes surnuméraires, des côtes ondulées, un retard dans l'ossification des os du crâne et de la macroglossie. L'autre métabolite, le sel de potassium d'acide sulfonique de prothioconazole, a causé une augmentation de la mortalité des mères, une diminution du gain en p.c. et de la CA, des pertes de portées complètes chez certaines mères et une diminution du p.c. des fœtus.

Dans l'étude de la reproduction, on a observé une toxicité généralisée similaire à celle constatée dans le cadre des études de toxicité subchronique chez les animaux de la génération parentale soumis à la DEM. De plus, avec le prothioconazole, on a observé une augmentation du poids des vésicules séminales, une diminution du poids du thymus chez les femelles et la présence de

néphrose corticale en plusieurs foyers chez les mâles. Les femelles avaient un nombre réduit de cycles œstraux de même que des cycles plus longs. Les femelles adultes de la deuxième génération avaient un nombre accru de follicules pré-antraux. Chez les rats soumis à l'accouplement, on constatait un délai accru avant l'insémination. Le métabolite desthio a occasionné de la dystocie chez plusieurs mères, ce qui a mené à plusieurs morts et sacrifices. Les petits des deux générations montraient une diminution du gain en p.c. pendant la lactation. La toxicité chez la progéniture s'est manifestée à des doses où l'on constatait également de la toxicité chez les parents. On a observé une augmentation du nombre de jours avant la séparation préputiale, laquelle a pu être causée par la diminution du p.c. On a constaté une diminution de la viabilité, et on a constaté que plusieurs petits avaient été victimes de cannibalisme ou qu'ils avaient disparu. On a noté une incidence accrue d'hypertrophie du foie, de fente palatine, de zones rénales rouges, de bassinet du rein dilaté, d'uretères dilatés et de distension vésicale. Plusieurs petits ont été décrits comme faibles et chétifs. On n'a relevé aucun signe de sensibilité quantitative.

Dans une étude de neurotoxicité aiguë, le traitement avec du prothioconazole a causé une diminution des activités motrices et locomotrices. Dans le cadre d'une étude de neurotoxicité subchronique avec du prothioconazole, on a constaté une diminution du p.c. et du gain en p.c. Une étude de neurotoxicité sur le plan du développement, faite avec du desthio, a été jugée incomplète (il n'y avait pas eu, entre autres lacunes, d'évaluation du système nerveux périphérique ni de la morphométrie du cerveau aux doses faible et moyenne), mais plusieurs observations ont tout de même été considérées valides : une légère augmentation de petits morts-nés, de la dystocie, une augmentation du temps de gestation, une légère diminution du nombre moyen de petits par portée, une malocclusion progressive et une déviation du museau chez les petits, une augmentation des lésions aux nerfs périphériques, une augmentation de la grosseur du corps calleux chez les mâles. Étant donné le manque de mesures du cerveau et de l'absence d'examen des nerfs périphériques aux doses faible et moyenne, on ne peut exclure un effet à ces doses. Cette incertitude a été incorporée aux valeurs des doses de référence.

Le demandeur a effectué des études spéciales abordant plusieurs questions. Il a présenté un essai fait avec du desthio sur la présence de foyers hépatiques (avec initiation et régénération). Les résultats obtenus correspondaient à une absence de tumeurs hépatiques, mais ils corroboraient la toxicité observée sur le foie. Le demandeur a soumis une étude *in vitro* des effets du prothioconazole sur les cytochromes du foie, mais l'étude a été jugée inacceptable compte tenu de nombreuses lacunes. Une étude *in vitro* sur la réaction catalysée par la peroxydase thyroïdienne, avec des microsomes de thyroïde de porc, a indiqué que le prothioconazole supprimait temporairement la formation d'iode catalysée par la peroxydase thyroïdienne. Il s'agissait d'une étude qualitative seulement. Une étude d'immunotoxicité chez les souris n'a pas indiqué de signe d'immunosuppression. L'activité enzymatique de même que la concentration de prothioconazole dans le foie et les reins ont été mesurées chez des chiens. Il y a eu hausse de l'époxyde hydrolase dans le foie des femelles, mais diminution dans les reins des mâles. Ces manifestations se sont révélées réversibles après quatre semaines de récupération. Le prothioconazole était environ dix fois plus concentré dans le foie que ne l'était le desthio. Aucune trace de desthio n'a été décelée dans les reins. La concentration globale dans les tissus était environ trois fois plus élevée chez les femelles.

3.2 Choix d'une valeur de référence toxicologique pour l'évaluation du risque associé à une exposition alimentaire à long terme : dose journalière admissible

Pour la population générale, la dose journalière admissible (DJA) recommandée pour le prothioconazole est de 0,004 mg/kg p.c./j. On a jugé que c'était l'étude de toxicité chronique et d'oncogénicité du desthio chez le rat qui convenait le mieux à l'évaluation de l'exposition alimentaire chronique. La dose sans effet nocif observé (DSENO) établie sur la base des effets toxiques sur le foie, est de 1,1 mg/kg p.c./j. On a ajouté un facteur de sécurité (FS) de 100× pour refléter la variabilité intra- et interspécifique ainsi qu'un facteur de sécurité additionnel de 3×, recommandé comme protection contre la sensibilité chez les petits dans l'étude de neurotoxicité du desthio sur le plan du développement (malocclusion et déviation du museau). Cela confère une marge de sécurité (MS) de 900 à la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) pour ce qui est de la malocclusion progressive et de la déviation du museau dans l'étude de neurotoxicité du desthio sur le plan du développement et pour le manque de mesures morphométriques à la plus faible dose à l'essai dans cette même étude.

La DJA proposée se calcule selon l'équation suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FS}} = \frac{1{,}1 \text{ mg/kg p.c./j}}{300} = 0{,}004 \text{ mg/kg p.c./j}$$

La DJA de prothioconazole recommandée pour les femmes âgées de 13 ans et plus est de 0,002 mg/kg p.c./j. On a jugé que c'était l'étude de toxicité du desthio sur le plan du développement chez le lapin qui convenait le mieux à l'évaluation de l'exposition alimentaire chronique. La DSENO, établie sur la base des malformations fœtales (arthrogrypose), est de 2 mg/kg p.c./j.; on a ajouté un FS de 100× pour refléter la variabilité intra- et interspécifique ainsi qu'un facteur de sécurité additionnel de 10×, recommandé comme protection contre la gravité des valeurs de référence chez le fœtus, puisque les malformations se sont produites à des doses non toxiques pour les mères. Cela confère une MS de 1 800 à la DSENO pour ce qui est de la malocclusion progressive et de la déviation du museau dans l'étude de neurotoxicité du desthio sur le plan du développement. Cette MS couvre également l'absence de mesures morphométriques. Et on obtient une MS de 40 000 pour la DMENO pour ce qui est de la microphtalmie dans l'étude de la toxicité du prothioconazole sur le plan du développement chez le lapin.

La DJA proposée se calcule selon l'équation suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FS}} = \frac{2 \text{ mg/kg p.c./j}}{1\,000} = 0{,}002 \text{ mg/kg p.c./j}$$

3.3 Choix d'une valeur de référence toxicologique pour l'évaluation du risque associé à une exposition alimentaire aiguë : dose aiguë de référence

Il n'y a aucun effet aigu préoccupant pour la population en général. Le seul élément préoccupant possible est l'incertitude entourant l'étude de neurotoxicité sur le développement, plus précisément en ce qui concerne l'altération de la morphométrie cérébrale et la dégénérescence

nerveuse périphérique, une incertitude provenant du fait qu'aucune mesure n'a été prise aux doses moyenne et faible. Par conséquent, il est pertinent d'établir une dose de référence pour les femmes âgées de 13 ans et plus. On a jugé que c'était l'étude de toxicité du prothioconazole-desthio sur le développement du lapin qui convenait le mieux à l'évaluation de l'exposition alimentaire aiguë. La DSENO, établie sur la base des malformations fœtales (arthrogrypose), est de 2 mg/kg p.c./j.; on a ajouté un FS de 100× pour refléter la variabilité intra- et interspécifique ainsi qu'un facteur de sécurité additionnel de 10×, recommandé comme protection contre la gravité des valeurs de référence chez le fœtus, puisque les malformations se sont produites à des doses non toxiques pour les mères. La dose aiguë de référence (DARf) recommandée pour les femmes âgées de 13 ans et plus est de 0,002 mg/kg p.c./j.

$$\text{DARf (femmes de 13+)} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FS}} = \frac{2 \text{ mg/kg p.c./j}}{1\,000} = 0{,}002 \text{ mg/kg p.c./j}$$

3.4 Choix d'une valeur de référence toxicologique pour l'évaluation du risque associé à l'exposition professionnelle et occasionnelle

L'exposition professionnelle se caractérise par une exposition à court terme ou à moyen terme, principalement par voie cutanée. Le demandeur a soumis une étude de la toxicité cutanée du desthio sur le plan du développement et une étude de 28 jours sur la toxicité cutanée du prothioconazole. On a jugé appropriée d'utiliser comme valeur de référence l'étude sur le desthio, avec une DSENO sur le développement de 30 mg/kg p.c./j basée sur une incidence accrue de côtes surnuméraires à la dose de 100 mg/kg p.c./j. On recommande une marge d'exposition (ME) de 300, en fonction d'un facteur de 100× pour refléter la variabilité intra- et interspécifique et un facteur additionnel de 3×, pour tenir compte de la gravité des valeurs de référence chez le fœtus (variations à des doses non toxiques pour les mères). Cette valeur de référence est également considérée comme étant appropriée pour l'évaluation des expositions cutanées à long terme.

Pour les expositions à court et à moyen terme par inhalation et par voie orale, on a jugé que c'était la DSENO de 2 mg/kg p.c./j de l'étude de toxicité du desthio sur le plan du développement chez le lapin, avec une ME de 1 000, qui convenait le mieux (avec un facteur de 100× pour refléter la variabilité intra- et interspécifique et un facteur additionnel de 10×, pour tenir compte de la gravité de cette valeur de référence [malformations à des doses non toxiques pour les mères]).

Les évaluations relatives à l'exposition par voie cutanée et par inhalation ne doivent pas être combinées. Les deux études utilisées pour des évaluations individuelles ne sont pas fondées sur la même valeur de référence : pour l'étude de toxicité cutanée sur le plan du développement chez le rat, il s'agit des côtes surnuméraires, et pour l'étude de toxicité sur le plan du développement chez le lapin, c'est une malformation (arthrogrypose).

3.5 Effets sur la santé humaine et animale découlant de l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient

3.5.1 Évaluation de l'exposition des manipulateurs du produit

3.5.1.1 Exposition des personnes manipulant le produit et risque connexe

Le demandeur a soumis une étude sur l'exposition des manipulateurs qui a été réalisée à Monheim, en Allemagne, pour mesurer l'exposition des manipulateurs au prothioconazole et à son produit de dégradation, le prothioconazole-desthio, lors de l'application du produit par rampe d'aspersion sur des céréales. Le but de cette étude était de déterminer l'exposition au prothioconazole par voie cutanée et par inhalation pendant l'application, et de déterminer la proportion de la conversion du prothioconazole en prothioconazole-desthio ainsi que l'exposition au prothioconazole-desthio en résultant.

L'Agence a examiné cette étude et, compte tenu de certaines faiblesses, l'a jugée inadéquate pour estimer l'exposition des personnes qui mélangent, chargent ou appliquent le produit. Cette étude a tout de même démontré que le prothioconazole et son métabolite desthio sont tous deux présents lors de l'utilisation professionnelle des formulations de prothioconazole. Dans le cadre de cette étude, on a retrouvé le métabolite desthio dans le mélange en cuve; il faut par conséquent tenir compte de sa présence dès le début des scénarios d'exposition des travailleurs.

Le demandeur a eu recours à la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED) pour déterminer l'exposition des travailleurs au Proline 480 SC lors des activités de mélange, de chargement et d'application. On s'attend à ce que ces travailleurs soient exposés à un mélange de prothioconazole et de prothioconazole-desthio pendant une période de courte ou de moyenne durée. Les valeurs estimatives d'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application sont tirées des données de la PHED. La version 1.1. de la PHED est une compilation de données génériques de dosimétrie passive sur l'exposition des personnes qui mélangent, chargent ou appliquent des pesticides; le recueil est accompagné d'un logiciel facilitant l'estimation de l'exposition selon des scénarios d'utilisation spécifiques. À quelques exceptions près, les valeurs estimatives obtenues à partir de la PHED satisfont aux critères établis par le Groupe de travail technique sur les pesticides de l'Accord de libre-échange nord-américain en matière de qualité, de spécificité et de quantité de données. Pour estimer l'exposition associée à chaque scénario d'utilisation, on a créé des sous-ensembles appropriés de données A et B de la base de données PHED pour le mélange et le chargement d'un liquide et l'application aérienne et par rampe d'aspersion (cabine ouverte). Toutes les données ont été normalisées par kg de m.a. manipulé. Les estimations d'exposition sont présentées en fonction de l'ajustement optimal de la tendance centrale, comme la moyenne, la médiane et la moyenne géométrique, c'est-à-dire la somme de la mesure de la tendance centrale, pour chaque partie du corps.

Les estimations d'exposition concernant les préposés au mélange, au chargement et à l'application du Proline 480 SC sont résumées au tableau 3.5.1. Pour tous les scénarios, on a supposé que les travailleurs portaient l'équipement de protection individuelle (EPI) précisé sur l'étiquette proposée (un pantalon long, une chemise à manches longues et des gants pendant le mélange et le chargement; un pantalon long et une chemise à manches longues pendant l'application).

Tableau 3.5.1 Estimations de l'exposition des travailleurs manipulant le Proline 480 SC

Scénario	Exposition cutanée[1] (µg/kg p.c./j)	Exposition par inhalation[1] (µg/kg p.c./j)
Agriculteur – Rampe d'aspersion	36,05	1,1
Spécialiste – Rampe d'aspersion	72,1	2,19
Préposé au mélange et au chargement – Application aérienne	62,65	1,6
Préposé à l'application aérienne	11,83	0,07

[1] Exposition = quantité de m.a. manipulée (kg m.a. manipulé/jour) × exposition unitaire du PHED (µg/kg m.a. manipulé) × absorption (100 % pour l'exposition par voie cutanée et par inhalation)/p.c. (70 kg). La quantité de m.a. manipulée par jour est fondée sur la dose d'application (0,2 kg m.a./ha pour application avec rampe d'aspersion, 0,175 kg m.a./ha pour application aérienne) × superficie traitée par jour (150 ha pour une application par rampe d'aspersion faite par l'agriculteur, 300 ha pour une application par rampe d'aspersion faite par un spécialiste, 490 ha pour une application aérienne).

Le demandeur a soumis quatre études d'absorption cutanée *in vivo* en appui à cette demande d'homologation; deux portant sur le prothioconazole (une chez des rongeurs et l'autre chez des primates) et deux portant sur le prothioconazole-desthio (chez des primates). On a examiné ces études et jugé qu'elles avaient un bon potentiel pour évaluer l'absorption cutanée; cependant, la valeur d'absorption cutanée n'était pas requise pour l'évaluation du risque parce qu'on a eu recours à une valeur de référence toxicologique pour la toxicité cutanée.

Tableau 3.5.2 Estimations du risque des travailleurs qui manipulent le Proline 480 SC

Scénario	ME cutanée[1]	ME par inhalation[2]
Agriculteur – Rampe d'aspersion	832	1 823
Spécialiste – Rampe d'aspersion	416	911

Scénario	ME cutanée[1]	ME par inhalation[2]
Préposé au mélange et chargement – Application aérienne	479	1 020
Préposé à l'application aérienne	2 535	23 324

1 D'après la DSENO de 30 mg/kg p.c./j d'une étude de toxicité cutanée sur le plan du développement chez le rat; ME ciblée = 300

2 D'après la DSENO de 2 mg/kg p.c./j d'une étude de toxicité orale sur le plan du développement chez le lapin; ME ciblée = 1 000

Toutes les ME cutanées des préposés au mélange, au chargement et à l'application du Proline 480 SC, dans le cadre de scénarios d'application à la dose maximale de 200 g m.a./ha par rampe d'aspersion ou de 175 g m.a./ha par voie aérienne, sont supérieures à la ME ciblée de 300 avec l'EPI proposé (tableau 3.5.2). Les ME par inhalation sont supérieures à la ME ciblée pour les agriculteurs qui appliquent le Proline 480 SC par rampe d'aspersion et pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application aérienne, mais elles sont légèrement sous la cible de 1 000 pour les spécialistes de la lutte antiparasitaire qui utilisent les rampes d'aspersion terrestre. Néanmoins, on considère cette ME acceptable pour les raisons suivantes :

- On s'attend à ce que les travailleurs soient exposés à une combinaison de prothioconazole et de prothioconazole-desthio, cependant la valeur de référence toxicologique pour la DSENO par inhalation est basée sur le métabolite desthio qui semblait plus toxique que le composé d'origine.

- L'évaluation du risque pour les spécialistes de la lutte antiparasitaire est basée sur un même travailleur mélangeant, chargeant et appliquant le Proline 480 SC pour traiter 300 ha avec un équipement d'aspersion terrestre à cabine ouverte. Il s'agit d'une estimation dans la partie supérieure de la fourchette prévisionnelle, car les spécialistes à l'application ne traitent pas toujours 300 ha en une journée et ils utilisent souvent un équipement à cabine fermée lorsqu'ils traitent souvent de grandes superficies.

3.5.1.2 Exposition lors du retour sur les lieux traités et risque connexe

Les travailleurs qui retournent dans les champs traités avec le Proline 480 SC peuvent être exposés aux résidus foliaires de prothioconazole et de prothioconazole-desthio. Au cours de la saison, on peut faire jusqu'à trois traitements sur les pois chiches et les lentilles à des intervalles de 10 à 14 jours. On s'attend à ce que la durée d'exposition dans les autres cultures répertoriées soit moindre parce que le demandeur propose un nombre inférieur de traitements et/ou un intervalle plus court entre les traitements. Ainsi, l'exposition devrait être de courte à moyenne durée.

On s'attend à ce que les travailleurs exposés aux résidus foliaires de prothioconazole et de prothioconazole-desthio le soient principalement par voie cutanée, lorsqu'ils retournent dans les champs traités pour effectuer des activités de dépistage des organismes nuisibles, d'irrigation et

de désherbage. Un coefficient de transfert (CT) de 1 500 cm^2/h a été jugé approprié pour les activités de dépistage et d'irrigation et un CT de 100 cm^2/h, pour les activités de désherbage manuel et mécanique dans toutes les cultures répertoriées. On ne s'attend pas à ce que l'inhalation soit une voie d'exposition qui contribue de façon significative à l'exposition après traitement.

Le demandeur n'a soumis aucune donnée sur les résidus foliaires à faible adhérence (RFFA) dans le cadre de cette demande d'homologation. Par conséquent, on a utilisé une valeur par défaut de RFFA de 20 % de la dose d'application avec un taux de dissipation de 10 % par jour pour estimer l'exposition des travailleurs qui retournent sur les lieux traités. Les estimations des RFFA et de l'exposition des travailleurs après traitement sont résumées au tableau 3.5.3.

Tableau 3.5.3 Estimations de l'exposition et du risque des travailleurs retournant dans les champs traités avec le Proline 480 SC

Culture	RFFA au dernier jour du traitement ($\mu g/cm^2$)	Exposition [1] ($\mu g/kg$ p.c./j)	ME[2]	Délai de sécurité requis (jours)
Pois chiches, lentilles	0,588	100,8	298	1
Canola, colza, moutarde cultivée	0,35	60	500	0
Céréales (blé et orge)	0,591	101,4	296	1

1 Exposition = RFFA ($\mu g/cm^2$) × CT (cm^2/h) × durée d'exposition (8 h)/p.c. (70 kg)

2 Basé sur la DSENO de 30 mg/kg p.c./j dans une étude de toxicité cutanée sur le plan du développement chez le rat; ME ciblée = 300

On a jugé les ME acceptables pour toutes les cultures répertoriées la journée suivant le dernier traitement; par conséquent, le délai de sécurité de 24 h proposé est acceptable pour ces cultures.

4.0 Sommaire des données sur les résidus

On a étudié le métabolisme du prothioconazole dans les végétaux après pulvérisation foliaire de [triazole-UL-^{14}C] ou de [phényle-UL-^{14}C]-prothioconazole sur du blé, des arachides, de la betterave à sucre et après pulvérisation de [phényle-UL-^{14}C]-prothioconazole sur des semences de blé. À l'exception des métabolites propres aux radiomarqueurs utilisés, les profils métaboliques dans les cultures ciblées étaient très similaires pour les deux types de marqueurs radioactifs. Sans égard au mode d'application (traitement du feuillage ou des semences) et quelle que soit la culture ciblée (blé, arachide, betterave à sucre), on a retrouvé les principaux résidus suivants dans toutes les cultures : prothioconazole-desthio, triazolylalanine, acide triazolylacétique et acide triazolylhydroxypropionique. Les profils métaboliques pour les cultures ciblées étaient également semblables aux profils observés dans les cultures de rotation.

On a évalué la voie métabolique du prothioconazole chez les animaux d'élevage après l'administration de doses orales quotidiennes, pendant trois jours consécutifs, de [phényle-UL-^{14}C] ou de [triazole-UL-^{14}C]-prothioconazole à des chèvres en lactation et des poules pondeuses. On a observé certaines différences qualitatives et quantitatives, mais on a considéré qu'elles n'avaient pas de répercussion sur l'évaluation du profil métabolique global. La conjugaison du composé d'origine intact avec de l'acide glucuronique pour former un *S*-glucuronide, et la désulfuration du prothioconazole pour donner le prothioconazole-desthio étaient les principaux processus métaboliques chez les volailles et les chèvres. La plupart des métabolites trouvés chez les volailles et les chèvres étaient des produits de l'hydroxylation du prothioconazole et de son métabolite desthio menant à la formation des composés dihydroxy et dihydroxy-diènes correspondants.

Les données des essais sur les cultures au champ illustrent les profils d'emploi proposés pour la formulation du Proline 480 SC sur le blé, l'orge, le canola, le colza, la moutarde cultivée, les pois chiches et les lentilles. Les données de transformation indiquaient que les concentrations de résidus totaux de dérivés du prothioconazole étaient concentrés par un facteur de 7,9 dans le tourteau d'arachide, de 4,4 dans la balle de riz, de 2,4 dans le son de blé et de 2,0 dans le germe de blé. Cependant, les résidus totaux de dérivés du prothioconazole prévus dans les fractions transformées seront couverts par les LMR des denrées agricoles concernées. Les données présentées sur les cultures de rotation, qui n'indiquaient la présence d'aucun résidu quantifiable dérivé du prothioconazole dans les feuilles de moutarde, les racines et les feuilles de navet, le fourrage, le foin, les grains et la paille de blé, après le délai de plantation de un mois, sont adéquates pour appuyer les restrictions proposées pour les cultures de rotation. Les données disponibles sur la stabilité à l'entreposage sont provisoirement adéquates pour appuyer les délais et conditions d'entreposage des échantillons provenant de tous les essais au champ connexes.

Le demandeur devra toutefois fournir des données de confirmation sur la stabilité à l'entreposage dans des denrées végétales pour soutenir la durée d'entreposage au congélateur, pour toutes les études. Le demandeur a soumis des études adéquates sur l'alimentation des bovins portant sur le prothioconazole et le prothioconazole-desthio; elles indiquent qu'il faut des LMR pour les denrées d'origine animale. Le demandeur devra soumettre une étude sur l'alimentation de la volaille et une validation de la méthode des matrices de volaille pour fournir de données de confirmation, compte tenu des résultats de l'étude de métabolisme chez la poule, puisqu'on s'attend à trouver des résidus dans le foie de volaille. Les données disponibles sur la stabilité à l'entreposage pour les denrées d'origine animale sont adéquates pour appuyer les utilisations proposées. Toutefois, le demandeur devra soumettre des données additionnelles de stabilité à l'entreposage pour les échantillons de gras de bovin afin de confirmer que les résidus de prothioconazole, de prothioconazole-desthio et de prothioconazole-4-hydroxy y sont stables pendant l'entreposage en congélateur.

L'utilisation au pays qui est proposée pour le prothioconazole sur diverses denrées (blé, orge, canola, colza, moutarde cultivée, pois chiches, lentilles) ne pose pas de risque alimentaire inacceptable sur le plan de la toxicité chronique ou aiguë (risque lié à la nourriture et à l'eau) pour aucun segment de la population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées.

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement

Les résidus ayant une incidence sur l'environnement sont la m.a. prothioconazole et les principaux produits de transformation suivants (> 10 % de la radioactivité appliquée) : prothioconazole-desthio, prothioconazole-S-méthyle, prothioconazole-thiazocine et 1,2,4-triazole. Le prothioconazole-desthio est le principal produit formé pendant la phototransformation sur le sol et dans l'eau, dans le sol en conditions aérobies et dans les systèmes aquatiques en conditions aérobies. Le prothioconazole-S-méthyle est un produit de transformation majeur dans les sols aérobies et dans les systèmes aquatiques en conditions aérobies et anaérobies. On s'attend à ce que ces deux produits de transformation se forment en grandes quantités dans les milieux terrestres et aquatiques. En outre, d'après les études de toxicité présentées, le prothioconazole-desthio et le prothioconazole-S-méthyle affichent une toxicité semblable à celle du prothioconazole. Par conséquent, puisqu'on s'attend à ce que ces deux produits se forment en concentrations élevées et qu'il s'agit de produits de transformation préoccupants, on en tient compte au même titre que le prothioconazole dans le cadre de cette évaluation. La démarche d'évaluation porte donc sur les résidus toxiques totaux (RTT).

Le prothioconazole-thiazocine est un produit de transformation majeur formé seulement pendant la phototransformation aquatique, dans une proportion moindre de 15 % du composé d'origine. Il est peu probable qu'on le trouve en concentrations significatives dans l'environnement. Ce produit de transformation est peu préoccupant et ne sera donc pas pris en considération dans cette évaluation. Le 1,2,4-triazole est un produit de transformation majeur formé pendant la phototransformation aquatique et dans les systèmes aquatiques aérobies. C'est également un produit de transformation majeur dans les études de dissipation terrestre sur le terrain. Le demandeur a soumis peu de données sur le devenir, le comportement et la toxicité de ce produit de transformation, mais des renseignements à ce sujet étaient disponibles dans un article de synthèse publié sur l'hexaconazole, une autre m.a. puisque le 1,2,4-triazole est un produit de transformation commun à de nombreuses m.a.

5.1 Propriétés physiques et chimiques ayant une incidence sur l'environnement

Le prothioconazole est peu soluble à un pH acide de 4 et très soluble à pH basique. Cette forte solubilité du prothioconazole aux pH qui prévalent dans l'environnement est un indicateur de lessivage potentiel. La pression de vapeur indique que le prothioconazole est non volatil, et la constante de la loi d'Henry signifie que l'on ne s'attend pas à ce que le produit se volatilise à partir des sols humides ou des surfaces d'eau (EPA, 1975). Le log K_{co} indique une bioaccumulation possible lorsque le pH $\leq$ 7. La valeur maximale d'absorption UV à une longueur d'onde (λ) de 275 nm et l'absence d'absorption prévue à une λ > 300 nm indiquent que le potentiel de phototransformation est faible dans les conditions environnementales habituelles.

Le prothioconazole-desthio est soluble dans l'eau et, d'après son log K_{oc}, il a un potentiel de bioaccumulation dans les tissus biologiques. Les données d'absorption UV indiquent un faible potentiel de phototransformation dans les conditions environnementales habituelles. Le prothioconazole-S-méthyle peut être bioaccumulé dans les tissus biologiques, d'après son

log K_{oe}. Le demandeur n'a soumis aucune autre donnée sur les propriétés physicochimiques du prothioconazole-S-méthyle. Les propriétés physicochimiques du 1,2,4-triazole et du prothioconazole-thiazocine ayant une incidence sur l'environnement n'étaient pas disponibles

Les résumés des propriétés physicochimiques disponibles et les structures moléculaires du prothioconazole et de ses principaux produits de transformation, le prothioconazole-desthio, le prothioconazole-S-méthyle, le prothioconazole-thiazocine et le 1,2,4-triazole, sont présentés aux tableaux 1 à 5 de l'annexe III.

5.2 Transformation abiotique

L'hydrolyse ne devrait pas être une voie de transformation importante pour le prothioconazole ou le produit de transformation prothioconazole-desthio, car ces deux composés résistent à l'hydrolyse aux pH qui prévalent dans l'environnement.

La phototransformation sur les surfaces terrestres n'est pas une voie de transformation importante pour le prothioconazole ou le prothioconazole-desthio. La transformation était plus lente dans le sol irradié que dans les échantillons témoins à l'obscurité. Par conséquent, on a attribué toute la transformation à la biotransformation. Le prothioconazole et le prothioconazole-desthio sont considérés résistants à la phototransformation sur le sol. Il n'y avait pas de données disponibles pour le prothioconazole-S-méthyle.

Lors de la phototransformation en milieu aqueux, la demi-vie du prothioconazole et du prothioconazole-desthio était de 19,9 jours de radiation continue pour les deux substances (ce qui équivaut à 101,9 j à la lumière du soleil de juin dans la ville de New York). Cela est principalement dû à la transformation du prothioconazole en prothioconazole-desthio, lequel persiste encore sous irradiation. Les autres produits de transformation majeurs de la phototransformation en milieu aqueux sont le prothioconazole-thiazocine et le 1,2,4-triazole. La phototransformation ne devrait pas être une voie de transformation importante du prothioconazole et du prothioconazole-desthio dans l'eau, car la demi-vie prévue dans l'environnement est supérieure à sept jours. Aucune donnée n'était disponible pour le prothioconazole-S-méthyle.

D'après les valeurs de la pression de vapeur et de la constante de la loi d'Henry pour le prothioconazole, la volatilité ne devrait pas être une voie de dissipation importante pour cette substance. Il n'y avait pas de données sur la pression de vapeur ou la constante de la loi d'Henry pour le prothioconazole-desthio et le prothioconazole-S-méthyle.

En général, on s'attend à ce que la transformation abiotique du prothioconazole et du prothioconazole-desthio soit minime dans les conditions ambiantes habituelles. La transformation abiotique est résumée aux tableaux 6 à 9 de l'annexe III.

5.3 Biotransformation

La biotransformation des RTT est résumée aux tableaux 6 à 9 de l'annexe III.

Le demandeur a soumis deux études sur la biotransformation aérobie dans quatre types de sols, pouvant servir pour les estimations quantitatives de la biotransformation aérobie du prothioconazole, du prothioconazole-desthio et du prothioconazole-S-méthyle combinés. Comme ces trois composés chimiques ont une toxicité similaire, ils ont été combinés dans les estimations de la biotransformation aérobie dans le sol. En se basant uniquement sur les demi-vies du prothioconazole et de ses produits de transformation, on risque de sous-estimer considérablement la persistance réelle.

Le prothioconazole se dissipe rapidement dans les sols aérobies (on y trouve seulement de 7,9 à 52,1 % de la radioactivité appliquée [RA] un jour après l'application et de < 2,0 à 23,2 % de la RA après 7 jours) en se transformant en prothioconazole-desthio et prothioconazole-S-méthyle, lesquels sont plus persistants dans le sol. L'incorporation dans des résidus non extractibles du sol est aussi un élément important du devenir des RTT du prothioconazole dans le sol (de 2,7 à 10,9 % de la RA au temps zéro et de 20,6 à 52,7 % de la RA du jour 1 jusqu'à la fin de l'étude, dans tous les sols). Le prothioconazole, le prothioconazole-desthio et le prothioconazole-S-méthyle ont été partiellement minéralisés en dioxide de carbone (de 0,7 à 17,9 % de la RA).

La dissipation des RTT (prothioconazole, prothioconazole-desthio et prothioconazole-S-méthyle) dans le sol aérobie se caractérise par une phase de dissipation initiale rapide suivie d'une deuxième phase, plus lente. D'après le système de classification de Goring *et al.* (1975), la persistance des RTT varie de nulle à moyenne dans le sol en conditions aérobies (temps de dissipation de 50 % (TD_{50}) des substances = 3,6 à 95,2 j).

La biotransformation du prothioconazole en milieu aquatique aérobie a été étudiée dans un système de sédiment loameux d'étang et dans des systèmes de sédiment de sable loameux de lacs. Le prothioconazole s'est transformé rapidement en plus de se séparer de la colonne d'eau et de rejoindre le sédiment. Une importante proportion de la radioactivité dans le sédiment était associée à la phase non extractible, surtout dams le système de sédiment loameux et d'eau d'étang (45,3 à 46,7 % de la RA à la fin de la période d'étude de 121 jours). Les principaux produits de transformation dans les systèmes aquatiques aérobies étaient le prothioconazole-desthio, le prothioconazole-S-méthyle et le 1,2,4-triazole. La dissipation des RTT des systèmes aquatiques aérobies se caractérise par un déclin initial rapide suivi d'une phase de dissipation plus lente. Les RTT sont considérés comme légèrement persistants dans les systèmes aquatiques aérobies (TD_{50} = 28,6 à 41,5 j), d'après le système de classification de McEwen et Stephenson (1979). On s'attend à ce que le 1,2,4-triazole soit persistant et qu'il s'accumule dans les systèmes aquatiques aérobies, atteignant des concentrations maximales à la fin de la période d'étude de 121 jours.

Dans les systèmes aquatiques anaérobies, le prothioconazole se sépare de la colonne d'eau et rejoint le sédiment. Contrairement à la biotransformation en milieu aquatique aérobie, le seul produit majeur de transformation était le prothioconazole-S-méthyle (maximum de 78,2 % dans tout le système), lequel persiste dans les milieux aquatiques anaérobies. La dissipation des RTT s'est faite très lentement, avec une demi-vie de 1 386,3 jours, indiquant que les RTT sont persistants dans des conditions aquatiques anaérobies, d'après le système de classification de McEwen et Stephenson (1979). Dans le sédiment, la proportion de la radioactivité associée avec

la phase non extractible était inférieure à celle observée dans les systèmes aquatiques aérobies (26,4 % à la fin de la période d'étude de 360 jours).

5.4 Mobilité

D'après les valeurs de pression de vapeur et de constante de la loi d'Henry, on ne s'attend pas à ce que le prothioconazole se volatilise à partir de surfaces sèches ou humides dans les conditions ambiantes habituelles. On a évalué sa mobilité dans le sol selon le système de classification de McCall *et al.* (1981). Les études sur l'équilibration fractionnée n'ont pas pu être effectuées avec le prothioconazole à cause de l'instabilité du produit chimique dans le système. D'après les résultats des études de lessivage en colonne, le prothioconazole risque très peu d'être lessivé (il n'a pas migré de la couche supérieure de sol traité [de 0 à 6 cm] dans l'étude de lessivage dans un sol non vieilli, tandis que dans l'étude de lessivage dans un sol vieilli, on a seulement pu attribuer 1,01 et 0,36 % de la RA au prothioconazole dans les couches de 0 à 6 cm et de 6 à 12 cm de sol). D'après les résultats d'une étude de CLHP et d'une modélisation basée sur les propriétés physicochimiques de la substance, la mobilité du prothioconazole dans le sol est de légère à faible.

D'après les études de lessivage dans une colonne de sol, on s'attend à ce que les produits de transformation soient légèrement plus mobiles que le prothioconazole dans le sol. Les études d'adsorption par équilibration fractionnée indiquent que la mobilité du prothioconazole-desthio dans le sol serait de faible à moyenne, celle du prothioconazole-S-méthyle, légère et celle du 1,2,4-triazole, de moyenne à élevée. D'après les résultats de l'étude de CLHP, le prothioconazole-thiazocine aurait une mobilité élevée dans le sol.

On a estimé le potentiel de lessivage du prothioconazole, du prothioconazole-desthio et du prothioconazole-S-méthyle à l'aide du *Groundwater ubiquity score* (GUS) (Gustafson, 1989) et des demi-vies combinées des trois composés dans le sol en conditions aérobies. Le prothioconazole et le prothioconazole-S-méthyle sont classés comme étant non susceptibles au lessivage, et on ne s'attend pas à ce que le prothioconazole-desthio soit lessivé, mais il pourrait être à la limite de l'être.

La mobilité des RTT et des autres produits de transformation majeurs du prothioconazole est résumée au tableau 6 de l'annexe III.

5.5 Dissipation et accumulation dans les conditions sur le terrain

La dissipation et l'accumulation des RTT dans les conditions qui prévalent sur le terrain sont résumées aux tableaux 6 et 7 de l'annexe III.

D'après les résultats des essais de dissipation sur le terrain, on ne s'attend pas à ce que les RTT (le prothioconazole et ses produits de transformation prothioconazole-desthio et prothioconazole-S-méthyle) soient lessivés dans les eaux souterraines en quantités significatives, mais il se peut que des produits de transformation toxiques persistent jusqu'à la saison de croissance suivante. Sur le terrain, les principaux produits de transformation étaient le prothioconazole-desthio et le 1,2,4-triazole, tandis que le prothioconazole-S-méthyle était un

produit de transformation secondaire. On n'a pas détecté de prothioconazole-thiazocine, et ce, quels qu'aient été le moment, la profondeur ou le site d'échantillonnage.

La dissipation des RTT a suivi une cinétique de premier ordre dans un site de New York, tandis qu'elle était de nature biphasique dans les sites canadiens. Un traitement fait avec la formulation de prothioconazole JAU6476 480 SC sur des parcelles d'essais nues à la dose de 221 g m.a./ha (110 % de la dose maximale canadienne pour une seule application [201 g m.a./ha]) au Manitoba et en Saskatchewan a donné lieu à des TD_{50} et TD_{90}s pour les RTT de 8,2 jours et de 756 jours respectivement au Manitoba, et de 111,6 jours et 1 117 jours respectivement en Saskatchewan; des TD qui ne suivent pas une cinétique de premier ordre. Au site de New York, avec la formulation de prothioconazole appliquée six fois à la dose de 336 g m.a./ha (167 % de la dose unique d'application proposée; total de six applications : 2 017 g m.a./ha, équivalant à 334 % de la dose annuelle maximale canadienne de 603 g m.a./ha), on a observé des demi-vies de premier ordre et des $t_{9/10}$ connexes pour les RTT de 296,3 jours et de 1 028 jours, respectivement. D'après le système de classification de Goring *et al.* (1975), les RTT sont de non persistants à persistants dans les conditions qui prévalent normalement sur le terrain. On n'a pas calculé de demi-vie pour le 1,2,4-triazole, mais les résultats de l'étude montrent qu'il y accumulation et persistance de ce produit dans l'environnement.

Le prothioconazole, le prothioconazole-desthio, le prothioconazole-S-méthyle et le prothioconazole-thiazocine n'ont pas été détectés dans le sol à plus de 30 cm de profondeur, dans aucun des sites d'essai, tandis que le 1,2,4-triazole n'a pas été détecté à plus de 45 cm de profondeur. Conformément aux données de laboratoire, aux études de modélisation et à la classification GUS, les résultats sur le terrain donnent à penser qu'il y a peu de risque que le prothioconazole, le prothioconazole-desthio, le prothioconazole-S-méthyle et le prothioconazole-thiazocine soient lessivés et qu'ils atteignent les eaux souterraines. On a détecté le 1,2,4-triazole dans une couche de sol plus profonde que les autres composés (couche de 30 à 45 cm), ce qui correspond également aux données de laboratoire indiquant une mobilité plus élevée du 1,2,4-triazole comparativement aux autres composés. Toutefois, d'après l'absence de résidus détectés à plus de 45 cm de profondeur dans les études sur le terrain, le 1,2,4-triazole risque peu d'être lessivé et d'atteindre les eaux souterraines.

Il est peu probable que les RTT causent un effet résiduel important (> 30 %) lors de la saison de croissance suivante. En effet, la quantité de RTT était de l'ordre de 12,6 %, 16,4 % et de 22,4 % de la dose de prothioconazole appliquée aux sites du Manitoba, de la Saskatchewan et de New York, respectivement. Le prothioconazole n'a pas persisté jusqu'à la saison de croissance suivante, à l'exception du site de New York, où 0,5 % du composé d'origine a été attribué au prothioconazole. Le prothioconazole n'a été appliqué qu'une seule fois aux sites du Manitoba et de la Saskatchewan. L'effet résiduel potentiel des RTT pourrait donc être supérieur à ce que l'on a pu observer à ces sites, puisque le demandeur propose jusqu'à trois traitements de prothioconazole sur l'étiquette canadienne.

5.6 Bioaccumulation

5.6.1 Prothioconazole et prothioconazole-desthio

La bioconcentration du prothioconazole et du produit de transformation prothioconazole-desthio a fait l'objet de deux expériences distinctes chez le crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*) en conditions d'écoulement continu. Les données montrent que le prothioconazole et le prothioconazole-desthio se concentrent dans le crapet arlequin, mais qu'ils sont ensuite rapidement métabolisés. Tous les résidus ont rapidement été éliminés des tissus du poisson pendant la dépuration.

Les concentrations de prothioconazole dans le poisson pendant la phase d'absorption étaient variables, aux deux concentrations auxquelles les poissons ont été soumis, et on n'a pas observé de tendance évidente à l'accumulation dans les tissus du poisson. Le facteur de bioconcentration (FBC) des résidus totaux dans le poisson entier était de 43,9 à 57,8 pour le prothioconazole et de 71,6 à 94,3 pour le prothioconazole-desthio. Pour le prothioconazole et le prothioconazole-desthio seulement, à l'état stationnaire, les FBC dans le poisson entier (poids humide) exposé à la plus forte concentration étaient de 19,7 et 65, respectivement, valeurs qui ont été normalisées à 18,8 et 45 en fonction d'un taux lipidique de 6 %. Une fois l'exposition terminée, on a constaté une dépuration des résidus dans les deux études; la demi-vie étant de ≤ 0,8 jour pour les tissus du poisson entier. Après 14 jours dans de l'eau non contaminée, on a constaté une dépuration de 91 à 99 % des résidus totaux à l'état stationnaire.

Les résidus [^{14}C] dans le poisson exposé au prothioconazole ont été caractérisés dans l'étude de métabolisme. On a détecté le prothioconazole dans tous les échantillons de poisson, dans une proportion de 40 à 41 % des résidus radioactifs totaux (RRT) dans les viscères et environ 57 % des RRT dans les tissus comestibles. Le prothioconazole-glucuronide était le principal produit de transformation détecté dans une proportion de 15 à 26 % des RRT (de 20 à 24 % dans les tissus comestibles et de 15 à 26 % dans les viscères).

Malgré des valeurs de log K_{oc} pour le prothioconazole et le prothioconazole-desthio suggérant une accumulation potentielle dans les tissus biologiques, les résultats montrent que le prothioconazole et son principal produit de transformation, le prothioconazole-desthio, ne se sont pas concentrés dans le poisson dans les conditions expérimentales qui prévalaient pour ces études.

5.6.2 Prothioconazole-S-méthyle

Le demandeur fait état d'une valeur de log K_{oc} de 4,19 (K_{oc} de 15 488) pour le produit de transformation prothioconazole-S-méthyle. Toutefois, il n'a pas effectué d'étude de bioconcentration chez le poisson. D'après les similitudes des structures du prothioconazole-S-méthyle, du prothioconazole et du prothioconazole-desthio, on ne s'attend pas à ce que le prothioconazole-S-méthyle s'accumule dans les tissus biologiques. Le demandeur a estimé un FBC de 75 pour le prothioconazole-S-méthyle, d'après le log K_{oc} et le FBC du composé d'origine prothioconazole.

5.6.3 Prothioconazole-thiazocine

L'examinateur a estimé une valeur de log K_{oe} de 2,9 pour le thiazocine, en se servant du logiciel KOWWIN (v. 1.67) de l'EPA. Il n'est pas nécessaire de présenter une étude de bioconcentration du prothioconazole-thiazocine chez le poisson. Étant donné que le prothioconazole-thiazocine se forme uniquement par le biais de la phototransformation, à des concentrations maximales de 9,5 à 14,1 %, il est improbable qu'on le trouve à > 10 % dans les systèmes naturels d'eau de surface.

5.6.4 1,2,4-triazole

Le log K_{oe} du 1,2,4-triazole n'était pas disponible, mais il est improbable que ce composé s'accumule dans les tissus biologiques étant donné sa structure. L'examinateur a estimé une valeur de log K_{oe} de -0,76 pour le 1,2,4-triazole à l'aide du KOWWIN (v. 1.67) de l'EPA.

5.7 Sommaire du comportement et du devenir en milieu terrestre

Le prothioconazole et ses produits de transformation, le prothioconazole-desthio et le prothioconazole-S-méthyle, ont été considérés ensemble dans le cadre d'une approche portant sur les RTT. Les études de laboratoire montrent que l'hydrolyse et la phototransformation du prothioconazole et du prothioconazole-desthio dans le sol ne sont pas des voies de transformation importantes dans l'environnement. D'après les valeurs de la pression de vapeur et de la constante de la loi d'Henry, on ne s'attend pas à ce que le prothioconazole se volatilise à partir de surfaces sèches ou humides dans les conditions qui prévalent habituellement sur le terrain. Dans les études effectuées en laboratoire, le prothioconazole-desthio est le seul produit de la phototransformation dans le sol qui se soit formé dans les échantillons irradiés comme dans les échantillons laissés à l'obscurité, ce qui indique qu'il s'agit de processus de biotransformation et non de procédé photolytiques. Les principaux produits de biotransformation dans le sol en conditions aérobies étaient le prothioconazole-desthio et le prothioconazole-S-méthyle. Les études de laboratoire sur la biotransformation en sol aérobie indiquent que les RTT ont une persistance de nulle à modérée dans de tels sols (TD_{50}s : 3,6 à 95,2 j).

Les principaux produits de transformation dans les études sur la dissipation dans les conditions sur le terrain étaient le prothioconazole-desthio et le 1,2,4-triazole, tandis que le prothioconazole-S-méthyle n'était qu'un produit de transformation secondaire. Les études de dissipation sur le terrain montrent que les RTT sont de non persistants à persistants dans les conditions sur le terrain (TD_{50} de 8,2 jours au Manitoba et de 111,6 jours en Saskatchewan; demi-vie des RTT de 296,3 jours à New York). Les résidus de prothioconazole seul ont été détectés pour la dernière fois au-dessus de la LQ, aux jours 7 à 14, selon le site d'essai. Les résultats montrent que le 1,2,4-triazole s'accumule et persiste dans l'environnement. La fixation aux particules de sol n'a pas pu être suivie, car aucun matériel radioactif n'a été utilisé. D'après les résultats des études sur le terrain et le profil d'emploi proposé, on ne s'attend pas à ce qu'il y ait d'effet résiduel important des RTT lors de la saison de croissance suivante.

On a évalué la mobilité dans le sol et le potentiel de lessivage dans les eaux souterraines du prothioconazole et de ses principaux produits de transformation en se basant sur des études de

laboratoire, sur la classification GUS et sur des études sur le terrain. Compte tenu de la mobilité de légère à faible du prothioconazole, de sa non-persistance dans le sol et dans l'eau et de sa classification GUS comme composé non susceptible d'être lessivé, on ne s'attend pas à ce que le prothioconazole soit lessivé dans les eaux souterraines. Les études de dissipation sur le terrain montrent d'ailleurs que le prothioconazole n'est pas lessivé, car on ne l'a pas détecté dans le sol à plus de 15 cm de profondeur. Le prothioconazole-desthio résiste à l'hydrolyse et est très soluble, des indications d'un potentiel de lessivage dans le sol. Sa mobilité de faible à modérée combinée à une classification GUS comme composé non susceptible d'être lessivé ou à la limite de l'être révèlent un potentiel de lessivage pour le prothioconazole-desthio. Cependant, les études de dissipation sur le terrain indiquent qu'il ne migre pas au delà de 30 cm dans les conditions qui prévalent sur le terrain au Canada. Par conséquent, on s'inquiétera peu du lessivage de ce produit de transformation. On s'attend à ce que le prothioconazole-S-méthyle ait une mobilité légère dans le sol; il a été classé comme non susceptible d'être lessivé selon la GUS et n'a pas été détecté à plus de 30 cm de profondeur dans le cadre des études de dissipation sur le terrain. Le 1,2,4-triazole devrait avoir une mobilité de modérée à élevée dans le sol, et selon ses caractéristiques, il pourrait être lessivé. Cependant, le 1,2,4-triazole n'a pas été détecté au delà de 45 cm de profondeur dans les études sur le terrain. On s'inquiétera donc peu du lessivage de ce produit de transformation. Le prothioconazole-thiazocine, quant à lui, devrait avoir une grande mobilité dans le sol, mais il n'a pas été détecté dans les études de dissipation sur le terrain.

Les conclusions tirées de cet examen concernant le 1,2,4-triazole sont corroborées par des renseignements sur le comportement et le devenir du 1,2,4-triazole dans le sol et elles sont publiées dans un article de synthèse sur l'hexaconazole par l'ARLA en 1995. Les données examinées antérieurement indiquent que le 1,2,4-triazole n'est pas susceptible d'être hydrolysé ni phototransformé. On a démontré que l'action microbienne était importante dans la transformation du 1,2,4-triazole. Les études sur le terrain montrent que le produit de transformation persiste dans le sol. Sa grande solubilité dans l'eau et les données des études en laboratoire sur l'absorption et le lessivage indiquent que le 1,2,4-triazole serait mobile. Toutefois, les données des études sur le terrain montrent que même s'il y a eu un certain lessivage du 1,2,4-triazole dans le sol, 91 % des résidus sont demeurés dans les premiers 30 cm de sol.

Le comportement et le devenir du prothioconazole et de ses principaux produits de transformation en milieu terrestre sont résumés dans les tableaux 6 et 7 de l'annexe III.

5.8 Sommaire du comportement et du devenir en milieu aquatique

On a évalué le prothioconazole, le prothioconazole-desthio et le prothioconazole-S-méthyle dans le cadre d'une approche couvrant les RTT. La solubilité du prothioconazole dépend du pH; elle est faible à pH acide et très grande à pH basique. L'hydrolyse n'est pas une voie de transformation du prothioconazole ni du prothioconazole-desthio. Les données sur l'absorption UV donnent à penser qu'il y a un faible potentiel de phototransformation du prothioconazole et du prothioconazole-desthio dans des conditions naturelles. Ensemble, le prothioconazole et le prothioconazole-desthio ont une demi-vie de phototransformation de 19,9 jours sous irradiation continue, ce qui équivaut à une demi-vie prévisible dans l'environnement de 101,9 jours sous le soleil de juin.

Les principaux produits de transformation détectés dans les échantillons irradiés étaient le prothioconazole-desthio (55,4 à 55,7 %), le 1,2,4-triazole (11,9 %) et le prothioconazole-thiazocine (9,5 à 14,1 %). On ne s'attend pas à ce que la phototransformation soit une voie de transformation majeure du prothioconazole et du prothioconazole-desthio dans l'eau, car la demi-vie prévue dans l'environnement est supérieure à sept jours. La biotransformation du prothioconazole dans des milieux aquatiques aérobies et anaérobies a été étudiée dans des systèmes eau-sédiment. En conditions aérobies et anaérobies, le prothioconazole disparaît rapidement de l'eau, se transformant et rejoignant le sédiment où les résidus sont transformés et se fixent aux particules sédimentaires. Les principaux produits de transformation dans les systèmes aquatiques aérobies étaient le prothioconazole-desthio (54,6 % du composé d'origine appliqué dans le système entier), le prothioconazole-S-méthyle (12,7 %) et le 1,2,4-triazole (41,8 %). Les RTT sont légèrement persistants dans les systèmes aquatiques aérobies (TD_{50} dans le système entier : 26,8 à 41,5 jours). On n'a pas pu calculer de demi-vie pour le 1,2,4-triazole, mais on s'attend à ce qu'il soit persistant et qu'il s'accumule dans les systèmes aquatiques aérobies. Dans les systèmes aquatiques anaérobies, contrairement à la biotransformation aquatique aérobie, le seul produit de transformation majeur était le prothioconazole-S-méthyle (maximum de 78,2 % dans le système entier), lequel persiste dans les milieux aquatiques anaérobies. Les RTT sont persistants dans des conditions aquatiques anaérobies, avec une demi-vie de 1 386,3 jours.

Le prothioconazole et le prothioconazole-desthio se sont concentrés dans le poisson à cause de leurs propriétés lipophiles (tableaux 1 et 2 de l'annexe III), mais ils ont rapidement été métabolisés, et tous les résidus ont rapidement été éliminés des tissus du poisson (demi-vies de clairance de $\leq$ 0,8 jour). Pour le prothioconazole, le FBC variait de 43,9 à 57,8 pour les RTT dans le poisson entier tandis que le FBC était de 19,7 pour la population à l'état stationnaire des poissons (18,8 après normalisation en fonction du taux lipidique de 6 %). Pour le prothioconazole-desthio, le FBC variait de 71,6 à 94,3 pour les RTT dans le poisson entier tandis que le FBC était de 65 pour la population à l'état stationnaire des poissons (45 après normalisation en fonction du taux lipidique de 6 %).

Le comportement et le devenir du prothioconazole et de ses produits de transformation en milieu aquatique sont résumés aux tableaux 8 et 9 de l'annexe III.

5.9 Concentrations prévues dans l'environnement

La dissipation des RTT n'ayant pas suivi une cinétique de premier ordre, on a estimé une valeur prudente de premier ordre de demi-vie dans le sol pour les RTT de 552,3 jours, en divisant la valeur extrapolée la plus modérée de TD_{90} pour le prothioconazole et le prothioconazole-desthio (1 833,8 jours) par 3,32. Pour l'eau, la demi-vie des RTT dans le système entier était de 90,7 jours, estimée à partir de la valeur extrapolée la plus modérée de TD_{90} pour les RTT dans les systèmes aquatiques aérobies (résultats présentés au tableau 8 de l'annexe III).

5.9.1 Sol

Dans le cadre d'un scénario où l'on pulvérise directement le sol dénudé à trois reprises avec la dose maximale canadienne pour un seul traitement selon l'étiquette (201 g m.a./ha), à des

intervalles de 10 jours, si l'on se base sur la demi-vie pour les RTT de 552,3 jours, la dose d'application cumulative maximale est de 595,5 g m.a./ha. En supposant une densité apparente du sol de 1,5 g/cm^3 et une profondeur de sol de 15 cm, la concentration prévue dans l'environnement (CPE) des RTT dans le sol serait de 0,265 mg m.a./kg sol (équivalant à 0,646 mg PC/kg sol).

5.9.2 Systèmes aquatiques

Évaluation préalable

Pour le milieu aquatique, l'évaluation préalable de la CPE est fondée sur une pulvérisation du pesticide directement sur un plan d'eau. Elle se veut une estimation simple, prudente et raisonnable de la concentration du pesticide dans l'eau pour le pire scénario envisageable. La CPE ainsi estimée pour les RTT dans l'eau est de 0,186 mg/L, déterminée dans le cadre d'un scénario où l'on pulvérise le prothioconazole directement sur un plan d'eau d'une profondeur de 30 cm, à la dose d'application cumulative canadienne maximale. En fonction d'une application de prothioconazole directement sur l'eau à trois reprises, à des intervalles de 10 jours, à la dose unique maximale d'application de 201 g m.a./ha, et en se basant sur une demi-vie de RTT dans l'eau de 90,7 jours, on obtient une dose d'application cumulative canadienne maximale de 559,7 g m.a./ha.

Évaluation d'un écoscénario aquatique : simulation de ruissellement, niveau 1

Dans le cadre de l'évaluation du risque pour le milieu aquatique, on a simulé des CPE pour un scénario de ruissellement dans un plan d'eau (niveau 1) à l'aide des modèles Pesticide Root Zone Model and Exposure Analysis Modeling System (PRZM/EXAMS). Le plan d'eau en question consiste en 1 ha de zone humide d'une profondeur moyenne de 0,8 m et d'un bassin récepteur de 10 ha.

On a recueilli les renseignements sur les doses et les calendriers d'application du prothioconazole pour les principales cultures ciblées (orge, canola, blé), de même que pour l'utilisation à la dose annuelle d'application la plus élevée (pois chiches). La dose d'application cumulative maximale pour les pois chiches est de 0,6 kg m.a./ha (trois traitements de 0,2 kg m.a./ha par saison). Les dates habituelles du premier traitement fait sur l'orge, le canola, le blé et les pois chiches variaient de la mi-mai à la fin de juillet. Dans le modèle, on a choisi la période du 15 mai au 24 juillet pour les dates initiales de traitement.

Des CPE des RTT ont été générées dans le cadre de l'évaluation de l'écoscénario aquatique à cause de la transformation rapide du prothioconazole en prothioconazole-desthio et en prothioconazole-S-méthyle, et de la toxicité similaire de ces trois composés. On a également choisi d'autres paramètres prudents relativement à la chimie et au devenir du composé d'origine et des produits de transformation. Les concentrations évaluées visent à refléter la concentration combinée de ces trois composés chimiques.

On a simulé cinq scénarios géographiques : une zone humide adjacente à une culture d'orge dans la région du Pacifique, une zone humide adjacente à des cultures de pois chiches et de blé dans les Prairies, une zone humide adjacente à une culture d'orge en Ontario et une zone humide adjacente à une culture d'orge au Québec, de même qu'une zone humide adjacente à un champ

de blé dans la région de l'Atlantique (en se fondant sur un scénario pour les pommes de terre à l'Île-du-Prince-Édouard). On a effectué la modélisation sur une période de 20 ans pour tous les scénarios, sauf celui de la région de l'Atlantique où on a choisi une période de 57 ans.

Les données utilisées dans ces modèles, relativement à l'application et aux principales caractéristiques du devenir dans l'environnement, sont présentées au tableau 10 de l'annexe III.

Pour chacune des années de simulation, le système PRZM/EXAMS calcule les concentrations maximales (maximum quotidien) de même que les concentrations moyennes dans le temps. Ces dernières sont calculées en faisant la moyenne des concentrations quotidiennes pour cinq périodes (96 h, 21 j, 60 j, 90 j et 1 an). Le tableau 11 de l'annexe III fait état des valeurs de 90^{e} centile des concentrations maximales et des concentrations moyennes dans le temps (µg/L).

Évaluation de niveau 1 des CPE dans les sources d'eau potable
On a calculé les CPE des RTT (le prothioconazole et ses produits de transformation, le prothioconazole-desthio et le prothioconazole-S-méthyle) dans des sources d'eau potable potentielles (eaux souterraines et de surface) à l'aide de modèles informatiques de simulation. Le modèle Leaching Estimation and Chemistry Model (LEACHM) simule le lessivage à travers un profil de sol multicouches pendant un certain nombre d'années (20 ans); on l'a utilisé pour calculer les CPE des RTT dans les eaux souterraines. Ces concentrations sont des estimations du flux (ou du mouvement) du pesticide dans des eaux souterraines peu profondes (de 2 à 5 m) dans le temps. Les modèles PRZM/EXAMS simulent le ruissellement du pesticide d'un champ traité vers un plan d'eau adjacent et le devenir de ce pesticide dans le plan d'eau en question; on les a utilisés pour calculer les CPE des RTT dans l'eau de surface. Les concentrations de pesticide dans les eaux de surface ont été évaluées à partir de deux types de sources d'eau potable vulnérables : un petit réservoir (simulation sur une période 57 ans) et une mare-réservoir de prairie (simulation sur une période de 81 ans).

On a effectué une évaluation de niveau 1 de l'eau potable pour le prothioconazole combiné au prothioconazole-desthio et au prothioconazole-S-méthyle, en utilisant des postulats prudents relativement au devenir dans l'environnement, à la dose d'application, au calendrier des traitements et au scénario géographique. On devrait donc s'attendre à ce que cette estimation de CPE de niveau 1 puisse permettre d'élargir éventuellement le profil d'emploi à d'autres cultures, à cette dose d'application. Les données utilisées dans ces modèles, relativement à l'application et aux principales caractéristiques du devenir dans l'environnement, sont les mêmes que pour la modélisation de l'écoscénario aquatique (tableau 10 de l'annexe III).

Les concentrations estimées des RTT dans les sources d'eau potable potentielles sont présentées au tableau 12 de l'annexe III. Elles visent à refléter la concentration combinée des trois composés chimiques.

Évaluation de niveau 2 des CPE dans les sources d'eau potable
On a effectué une évaluation de niveau 2 dans l'eau potable, car en utilisant les CPE de niveau 1 dans l'évaluation du risque alimentaire, on dépassait le seuil de préoccupation. On a établi que la culture des pois chiches se faisait presque exclusivement dans les provinces des Prairies; par conséquent on a utilisé la deuxième dose d'application annuelle la plus élevée (deux traitements

de 0,2 kg m.a./ha par saison) pour les autres régions du pays. Pour l'évaluation de niveau 2, on a ajusté la date du premier traitement afin qu'elle soit spécifique à chaque région.

On a encore procédé au calcul des demi-vies combinées des produits de transformation en additionnant les concentrations de prothioconazole, de prothioconazole-desthio et de prothioconazole-S-méthyle, pour chaque intervalle. Toutefois, pour le niveau 2, on a également utilisé un taux de métabolisation dans le sol en conditions aérobies calculé en fonction de critères d'une moins grande prudence (314 j : valeur obtenue en divisant par 3,32 la deuxième estimation la plus élevée de TD_{90}, soit 1 044 jours). Les autres paramètres saisis (paramètres de niveau 1 relatifs à la chimie et au devenir du composé d'origine et des produits de transformation) sont les mêmes que ceux figurant au tableau 10 de l'annexe III.

Les CPE de niveau 2 des RTT dans les sources d'eau potable potentielles sont présentées au tableau 13 de l'annexe III et visent à refléter la concentration combinée des trois composés chimiques.

5.9.3 Végétation et autres sources d'aliments

Les CPE des RTT dans la végétation et les autres sources d'aliments sont basées sur la dose annuelle cumulative maximale du Proline 480 SC, soit 292,2 g m.a./ha. Cette dose a été estimée en fonction de trois traitements faits à la dose unique maximale de 201 g m.a./ha, à des intervalles de 10 jours, et en supposant une demi-vie combinée de 6,4 jours pour la dissipation foliaire du prothioconazole et du prothioconazole-desthio (le prothioconazole-S-méthyle n'a pas été mesuré); cette valeur a été calculée à l'aide du 90^{e} centile des demi-vies tirées des études sur la dissipation foliaire sur le blé, le gazon en plaques et l'arachide. On a utilisé un scénario de pulvérisation directe issu d'un nomogramme élaboré par l'EPA à partir de données tirées de Hoerger et Kenaga (1972) et Kenaga (1973), et modifié selon Fletcher *et al.* (1994) pour l'évaluation du risque écologique (Urban et Cook, 1986) (tableaux 14 et 15 de l'annexe III).

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

6.1 Effets sur les organismes terrestres

Les résultats de toutes les études examinées sur la toxicité en milieu terrestre sont résumés au tableau 1 de l'annexe III, mais aux fins de l'évaluation, on a opté pour une approche fondée sur les RTT. La section qui suit est un bref sommaire de la toxicité du prothioconazole et de ses produits de transformation.

Les RTT et la formulation JAU6476 480 SC se sont révélés faiblement toxiques pour les invertébrés terrestres. Dans les essais de toxicité aiguë, le prothioconazole, le prothioconazole-desthio, le prothioconazole-S-méthyle et la formulation JAU6476 480 SC n'ont pas eu d'effets létaux chez les lombrics, y compris à la DEM de 1 000 mg/kg poids sec (p.s.) de sol. Les effets sublétaux de l'exposition aiguë incluaient la perte de poids. L'exposition chronique des lombrics aux produits de transformation a eu des effets tels qu'une perte de poids et une diminution du nombre de petits par adulte survivant. Une étude de 11 mois dans laquelle on appliquait la formulation JAU6476 EC 250 à trois reprises à la dose de 200 g m.a./ha n'a pas révélé d'effet

nocif sur les populations naturelles de lombrics. Selon le système de classification d'Atkins *et al.* (1981), le prothioconazole et la formulation JAU6476 480 SC sont relativement non toxiques pour l'abeille domestique, *Apis mellifera*, soumise à une exposition aiguë par voie orale et par contact. Le prothioconazole et la formulation JAU6476 480 SC n'ont pas eu d'effets létaux chez les acariens prédateurs et les guêpes parasites. En fonction de diminutions de la capacité bénéfique inférieures à 30 %, et d'après les critères de l'Organisation internationale de lutte biologique contre les animaux et les plantes nuisibles (OILB) (Hassan *et al.*, 1994), le prothioconazole est classé comme inoffensif pour les acariens jusqu'à la dose de 225 000 g m.a./ha, tandis que la formulation est inoffensive pour les acariens et les guêpes parasites jusqu'à 380 g m.a./ha et 600 g m.a./ha, respectivement. La formulation est légèrement nocive pour les guêpes parasites à 600 g m.a./ha. L'exposition au prothioconazole et au prothioconazole-S-méthyle n'a eu aucun effet sur le collembole, *Folsomia candida*, mais le nombre de petits était moindre après l'exposition au prothioconazole-desthio.

Dans l'ensemble, d'après des études effectuées sur le colin de Virginie (*Colinus virginianus*) et le canard colvert (*Anas platyrhynchos*), le prothioconazole et le prothioconazole-desthio ont des effets toxiques minimes chez les oiseaux. Selon les systèmes de classification de l'EPA (1985a), le prothioconazole et le prothioconazole-desthio sont pour ainsi dire non toxiques pour les oiseaux soumis à une exposition aiguë par voie orale. Les effets sublétaux de l'exposition aiguë incluaient de la diarrhée et une diminution de la CA (chez les colins de Virginie mâles seulement). En doses alimentaires aiguës, le prothioconazole était pour ainsi dire non toxique pour le colin de Virginie et le canard colvert, mais le prothioconazole-desthio était légèrement toxique pour le colin de Virginie, selon le système de classification de l'EPA (EPA, 1985b). Alors que l'exposition au prothioconazole par le biais du régime alimentaire ne causait aucun effet au canard colvert, chez le colin de Virginie a constaté qu'elle provoquait une inflammation intestinale; quant à l'exposition au prothioconazole-desthio par le biais du régime alimentaire, les effets comprenaient de la mortalité, une diminution de la vigilance, une perte de poids et une CA réduite. On a étudié la toxicité du prothioconazole sur le plan de la reproduction chez le colin de Virginie et le canard colvert; aucun effet toxique sur le plan de la reproduction n'a été constaté chez les parents.

Selon les systèmes de classification de l'EPA (1985c), les RTT sont pour ainsi dire non toxiques pour les petits mammifères sauvages. Les effets observés dans des études sur deux générations de rats exposés au prothioconazole et au prothioconazole-desthio par gavage comprenaient une diminution du p.c. et du gain en p.c. chez les parents, les adultes de la première génération (F1) et les petits des deux générations; une diminution de la viabilité des petits; un nombre réduit de cycles œstraux chez la génération parentale et la F1; et une durée accrue du cycle œstral chez les adultes de la génération parentale. Une étude sur le plan de la reproduction et du développement chez des lapins exposés au prothioconazole par gavage a montré que le composé était tératogène à des doses non toxiques pour les mères. Les effets chez les mères incluaient une diminution du p.c. tandis que les effets sur le développement comprenaient une diminution du poids fœtal, de la microphthalmie (petits yeux), la présence de doigts, d'orteils, de sternèbres et d'os pubiens incomplets ou non ossifiés et une dysplasie du pubis.

On a évalué l'effet du JAU6476 480 SC sur la levée des semis et la vigueur végétative des plantes vasculaires chez six espèces de dicotylédones et quatre espèces de monocotylédones à

une concentration de 305 g m.a./ha. Dans l'étude sur la levée des semis, on a observé une inhibition supérieure à 25 % chez seulement une espèce de dicotylédone (concombre : *Cucumis sativa*), tandis qu'en ce qui concerne la vigueur végétative, on n'a constaté aucun effet supérieur à 25 % chez aucune des espèces. On a effectué une étude de levée des semis de niveau II avec le concombre, mais on n'a observé aucun effet attribuable au traitement jusqu'à la dose de 305 g m.a./ha (DEM).

1,2,4-triazole

Le demandeur n'a pas soumis d'étude de toxicité pour le 1,2,4-triazole. Un article de synthèse publié sur une autre matière active, l'hexaconazole, indique que le produit de transformation 1,2,4-triazole est non toxique pour les lombrics (concentration létale à 50 % [CL_{50}] à 14 j > 1 000 mg m.a./kg) (ARLA, 1995).

6.2 Effets sur les organismes aquatiques

Le tableau 17 de l'annexe III présente un résumé de la toxicité du prothioconazole et de ses produits de transformation pour les organismes aquatiques.

Selon les classifications descriptives de l'EPA (EPA 1985d, 1985[e], 1985f, 1985g, 1985h), les RTT ont une toxicité aiguë modérée pour les organismes d'eau douce, et de légère à modérée pour les organismes estuariens et marins. À de faibles concentrations, les RTT étaient toxiques pour les algues d'eau douce et d'eau salée de même que pour les plantes vasculaires aquatiques.

En général, la toxicité aiguë de la formulation JAU6476 480 SC est similaire à celle du composé d'origine, le prothioconazole. L'organisme d'eau douce le plus sensible était la lentille d'eau, *Lemna gibba*, pour laquelle la concentration sans effet observé (CSEO) après 96 h se chiffrait à 0,00334 mg m.a./L, établie en fonction des effets sur le nombre de frondes et sur la biomasse. L'organisme estuarien ou marin le plus sensible était la diatomée d'eau salée, *Skeletonema costatum*, pour laquelle la CSEO après 96 h s'élevait à 0,00448 mg m.a./L, établie en fonction des effets sur la densité cellulaire. Ces valeurs de référence ont été choisies aux fins de l'évaluation du risque et de la détermination des zones tampons nécessaires à la protection des habitats d'eau douce, estuariens et marins.

En ce qui concerne l'exposition chronique, le prothioconazole et le prothioconazole-desthio se sont révélés toxiques pour les invertébrés d'eau douce et d'eau salée, y compris les daphnies, les moucherons et les mysidacés d'eau salée. Le demandeur n'a pas soumis d'étude sur la toxicité chronique du prothioconazole-S-méthyle. Les effets observés chez les daphnies comprenaient notamment de la mortalité chez les adultes, une diminution de la croissance (longueur totale), une diminution du nombre de petits ainsi que du nombre de petits par parent et par jour de reproduction. Chez les moucherons, ce sont l'émergence, la durée moyenne du développement et la vitesse moyenne du développement qui ont été touchés, tandis que chez les mysidacés d'eau salée, il y avait réduction du nombre de petits par jour de reproduction. Il n'y avait pas d'étude de toxicité acceptable ciblant les premiers stades de vie des poissons d'eau douce et visant à déterminer les effets du prothioconazole ou du prothioconazole-desthio sur ces organismes. Toutefois, on disposait d'une étude acceptable de la toxicité pour le cycle de vie complet des poissons exposés au prothioconazole-desthio. L'exposition au prothioconazole-desthio de la tête-

de-boule pendant un cycle de vie complet a eu des effets nocifs sur la survie des larves et des juvéniles de première génération, sur la croissance des juvéniles (huit semaines après l'éclosion) et des mâles ainsi que sur la fréquence de la fraie; elle a aussi causé des difformités morphologiques.

1,2,4-triazole

Le demandeur n'a pas soumis d'étude de toxicité pour le produit de transformation 1,2,4-triazole. Les renseignements obtenus d'un article de synthèse publié sur une autre matière active, l'hexaconazole, montrent que le produit de transformation 1,2,4-triazole est non toxique pour la daphnie, *Daphnia magna*, (CL_{50} à 24 h, 900 mg/L) et la truite arc-en-ciel, *Oncorhynchus mykiss*, (CL_{50} à 96 h, 533 mg/L), mais qu'il est toxique pour l'algue verte d'eau douce, *Scenedesmus subspicatus* (concentration entraînant un effet à 50 % (CE_{50}) après 5 j, de 1,5 mg/L, calculée par l'examinateur et basée sur des concentrations mesurées) (ARLA, 1995). Le 1,2,4-triazole ne sera donc pas pris en considération dans l'évaluation du risque, puisque les concentrations ayant des répercussions ou les valeurs de référence toxicologiques ne peuvent être établies; cela pourra être fait éventuellement, en considérant des données multiples).

6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées

Non requis.

6.4 Caractérisation du risque

L'évaluation du risque intègre les données sur l'exposition environnementale et les données écotoxicologiques afin d'estimer la possibilité d'effets écologiques nocifs. Actuellement, l'ARLA procède à une évaluation déterministe du risque des produits antiparasitaires. Elle caractérise le risque environnemental en se servant de la méthode du quotient de risque (QR), représentée par la CPE divisée par la valeur de référence toxicologique. Les CPE utilisées pour calculer le QR sont décrites à la section 5.9 et présentées aux tableaux 11, 13, 14 et 15 de l'annexe III. La valeur de référence toxicologique habituellement utilisée est la CSEO; si l'on ne dispose pas de la valeur de CSEO ou de dose sans effet observé (DSEO), on prend un dixième de la CL_{50} ou de la dose létale à 50 % (DL_{50}) pour obtenir une dose approximative sans effet, ou encore la concentration entraînant un effet à 25 % (CE_{25}) (pour les végétaux terrestres). Les risques sont ensuite classés d'après le système présenté au tableau 18 de l'annexe III.

En plus du QR, on utilise un indicateur de risque pour les oiseaux et les mammifères qui correspond au nombre de jours de consommation d'aliments contaminés nécessaire pour atteindre une valeur de référence toxicologique (DSEO pour la toxicité aiguë par voie orale). Le risque basé sur le nombre de jours de consommation se classe ainsi : il y a un risque si le nombre de jours de consommation est inférieur à un; si le nombre de jours de consommation est égal ou supérieur à un jour, alors le risque est négligeable (jours < 1 = risque; jours ≥ 1 = risque négligeable).

Le demandeur a soumis des études de toxicité pour le prothioconazole, le prothioconazole-desthio, le prothioconazole-S-méthyle et la formulation JAU6476 480 SC. Compte tenu de la complexité associée au devenir, au transport et à la toxicité du prothioconazole dans

l'environnement, on a utilisé une approche fondée sur les RTT pour évaluer les risques potentiels du prothioconazole et de ses produits de transformation, le prothioconazole-desthio et le prothioconazole-S-méthyle.

6.4.1 Comportement dans l'environnement

En milieu terrestre, le prothioconazole se transforme rapidement par le biais de la biotransformation dans le sol en conditions aérobies. La fixation du produit aux particules de sol est probablement aussi un élément critique du devenir du prothioconazole dans le sol. Les principaux produits de transformation dans le sol sont le prothioconazole-desthio, le prothioconazole-S-méthyle et le 1,2,4-triazole. Les RTT (prothioconazole, prothioconazole-desthio et prothioconazole-S-méthyle) sont de non persistants à persistants dans les conditions prévalant sur le terrain, et on ne prévoit pas d'effet résiduel important des RTT lors de la saison de croissance suivante. On s'attend à ce que la mobilité dans le sol soit faible pour le prothioconazole, de faible à modérée pour le prothioconazole-desthio, légère pour le prothioconazole-S-méthyle et de modérée à élevée pour le 1,2,4-triazole. D'après la mobilité, le potentiel de lessivage jusque dans les eaux souterraines est faible pour ce qui est du prothioconazole-desthio et du prothioconazole-S-méthyle, tandis qu'il est plus élevé pour 1,2,4-triazole. Dans les études de dissipation sur le terrain, on a détecté des résidus égaux ou inférieurs à la LQ à une profondeur inférieure à 30 cm. Par ailleurs, on a détecté des résidus de 1,2,4-triazole, sous la LQ, jusqu'à une profondeur de 45 cm.

En milieu aquatique, le prothioconazole se dissipe rapidement dans l'eau, par le biais de la biotransformation et il rejoint le sédiment où s'ensuit biotransformation et fixation des résidus au sédiment. Les principaux produits de transformation en milieu aquatique aérobie sont le prothioconazole-desthio, le prothioconazole-S-méthyle et le 1,2,4-triazole. Les RTT sont légèrement persistants en milieu aquatique aérobie et persistants en milieu aquatique anaérobie.

6.4.2 Organismes terrestres

La caractérisation du risque pour les organismes terrestres est résumée au tableau 19 de l'annexe III.

Lombrics
D'après les CSEO aiguës pour les lombrics et la CPE dans le sol (section 5.9.1), le risque d'exposition aiguë des lombrics aux RTT est négligeable aux doses d'application proposées (QR << 0,1). Le risque associé à l'exposition chronique des lombrics varie de négligeable à faible à la dose d'application cumulative maximale proposée.

Abeilles domestiques
Selon le système de classification d'Atkins *et al.* (1981), le prothioconazole et la PC JAU6476 480 SC sont relativement non toxiques pour les abeilles lors d'expositions aiguës par voie orale et par contact. Selon Atkins *et al.* (1981), la DL_{50} en microgrammes par abeille (µg/abeille) peut être convertie à une dose d'application équivalente en kg/ha en multipliant µg/abeille par 1,12. Par conséquent, les valeurs de DL_{50}s sur le terrain varient de > 79,5 à > 106,5 kg m.a./ha, ce qui est significativement supérieur à la dose d'application cumulative maximale proposée de

292,2 g m.a./ha sur la végétation et les autres sources d'aliments (voir section 5.9.3). Le risque pour les abeilles domestiques de l'exposition aiguë par contact ou par voie orale au prothioconazole et à sa PC est négligeable.

Prédateurs et parasites
Selon les critères d'évaluation de l'OILB (Hassan *et al.*, 1994) et d'après la discussion de la section 6.1, le prothioconazole et la formulation JAU6476 480 SC sont considérés comme inoffensifs pour les guêpes parasites et les acariens prédateurs à des doses équivalentes et même supérieures à la dose canadienne d'application cumulative maximale proposée de 292,2 g m.a./ha sur la végétation et les autres sources d'aliments (voir section 5.9.3).

Arthropodes terrestres
D'après la dose d'application sans effet observé (DASEO) et la CPE des RTT dans le sol de 0,265 mg/kg sol (section 5.9.1), les QR sont tous << 0,1. Cela signifie que les RTT ne présentent qu'un risque négligeable pour la reproduction des collemboles (*Folsomia candida*) aux doses d'application proposées.

Oiseaux sauvages
Le gibier à plumes terrestre et la sauvagine, représentés respectivement par le colin de Virginie et le canard colvert, pourraient être exposés aux résidus de prothioconazole et de ses produits de transformation par suite de la consommation de végétation traitée et de proies contaminées ou encore de la dérive de pulvérisation. Les CPE du prothioconazole et des produits de transformation dans les régimes alimentaires du colin de Virginie et du canard colvert étaient respectivement de 51,1 et 9,9 mg/kg p.s. de nourriture (tableau 15 de l'annexe III).

On a évalué le risque de toxicité orale aiguë des RTT pour ces oiseaux, d'après le nombre de jours de consommation nécessaires pour qu'un colin de Virginie atteigne les valeurs de référence toxicologiques (DL_{50} et DSEO). On a déterminé le nombre de jours de consommation à l'aide de la valeur de référence toxicologique (DL_{50} ou DSEO) et de la CPE pour les RTT, de la CA et du poids corporel individuel (PCI) d'après les études respectives (effet sur la CA - étude avec du prothioconazole : 0,0172 kg/sujet/j, étude avec du prothioconazole-desthio : 0,0228 kg/sujet/j; effet sur le PCI : étude avec du prothioconazole : 0,240 kg p.c./sujet; étude avec du prothioconazole-desthio : 0,182 kg p.c./sujet). On a estimé la dose journalière (DJ) prévue de résidus (DJ = CA × CPE) à 0,879 mg m.a./sujet/j pour l'étude avec du prothioconazole et à 1,057 mg m.a./sujet/j pour l'étude avec du prothioconazole-desthio. On a estimé la DL_{50} par sujet (DL_{50} × PCI) à > 480 mg m.a./sujet pour l'étude avec du prothioconazole et à 364 mg m.a./sujet pour l'étude avec du prothioconazole-desthio. On a estimé la DSEO par sujet (DSEOsujet = DSEO × PCI) à 480 mg m.a./sujet d'après la mortalité et à 48,0 mg m.a./sujet d'après la présence de diarrhée, pour ce qui est du prothioconazole; et à 182 mg/sujet d'après la mortalité et à 91,1 mg/sujet d'après les signes cliniques de toxicité et une réduction du poids, pour ce qui est du prothioconazole-desthio.

Pour les RTT, on a évalué à ≥ 312 j et ≥ 156 j, respectivement, le nombre de jours de consommation nécessaires pour atteindre la DL_{50} (nombre de jours = DL_{50} sujet/DJ) et la DSEO (mortalité) de référence (nombre de jours = DSEOsujet/DJ). Le nombre de jours de consommation nécessaires pour atteindre la concentration des RTT à laquelle des effets

sublétaux ont été observés en laboratoire à la suite d'une exposition aiguë par voie orale était de ≥ 54,6 j. Le risque de mortalité ou d'effets sublétaux comme la diarrhée, la réduction de poids ou des signes cliniques de toxicité à la suite d'une exposition aiguë aux RTT par voie orale est donc négligeable.

On a évalué le risque alimentaire aigu et le risque chronique sur le plan de la reproduction en se basant sur la CSEO et la CPE pour chaque espèce et chaque type d'exposition. D'après les valeurs de QR pour le colin de Virginie et le canard colvert (toutes < 0,05), on s'attend à ce que le risque alimentaire aigu et le risque chronique sur le plan de la reproduction pour les oiseaux soient négligeables.

Petits mammifères sauvages

Les mammifères sauvages pourraient être exposés aux résidus de prothioconazole ou à ses produits de transformation par suite de la consommation de végétation traitée et/ou de proies contaminées. Les CPE des RTT dans les régimes alimentaires du rat et de la souris étaient respectivement de 147,4 et 146,5 mg m.a./kg p.s. de nourriture (tableau 15 de l'annexe III).

On a évalué le risque oral aigu des RTT et de la formulation JAU6476 480 SC pour les rats et les souris en fonction du nombre de jours de consommation nécessaires pour atteindre la valeur de référence toxicologique (DSEO). On a utilisé des valeurs par défaut pour la CA (rat : 0,060 kg p.s./sujet/j; souris : 0,006 kg p.s./sujet/j) et le p.c. (rat : 0,35 kg p.c./sujet; souris : 0,033 kg p.c./sujet) (EPA, 1988). On a évalué la DJ prévue des RTT (DJ = CA × CPE) (rat : 8,84 mg/sujet/j; souris : 0,879 mg/sujet/j) et la DSEO par sujet (DSEO sujet = DSEO × PCI) (rat : 2 710 mg m.a./sujet pour le prothioconazole et la formulation, 350 mg/sujet pour le prothioconazole-desthio et 700 mg/sujet pour le prothioconazole-S-méthyle; souris : 16,5 mg/sujet pour le prothioconazole-desthio). On a estimé que le nombre de jours de consommation nécessaires pour atteindre la valeur de référence toxicologique (nombre de jours = DSEOsujet/DJ) était de 32,1 j à 245 j pour le rat et de 18,8 j pour la souris. On considère donc que, pour le rat et la souris, le risque aigu découlant de la consommation des résidus de prothioconazole, de prothioconazole-desthio et de prothioconazole-S-méthyle est négligeable.

On a évalué le risque sur le plan de la reproduction des petits mammifères d'après des études de reproduction sur plusieurs générations chez le rat. Pour le prothioconazole, le risque était faible pour les parents (diminution du p.c. et du gain en p.c., diminution du nombre de cycles œstraux et augmentation de la durée de ces cycles; diminution du p.c. et du gain en p.c. et diminution du nombre de cycles œstraux chez les sujets de la première génération) et également pour les petits (perte de poids chez les petits de la F_1 et de la F_2) (CPE/concentration sans effet nocif observé (CSENO) = 147,37/583,3 = 0,25). Pour le prothioconazole-desthio, le risque sur le plan de la reproduction (diminution de la viabilité des petits et du p.c. des petits) était faible.

On a évalué le risque chronique sur le plan du développement et de la neurotoxicité pour les mammifères à l'aide de la CSENO et de la CPE pour chaque espèce et chaque type d'exposition. D'après les valeurs de QR obtenues des études de neurotoxicité du prothioconazole-desthio sur le plan de la reproduction et du développement chez le rat et le lapin, on s'attend à ce que le risque associé à l'exposition chronique sur le plan du développement et de la neurotoxicité pour les mammifères soit modéré (QR = 2,99 à 3,34).

Cette évaluation du risque est prudente car elle suppose que 100 % de la nourriture consommée par les animaux est contaminé avec la concentration maximale des résidus prévue immédiatement après l'application pour une période d'exposition d'approximativement 36 jours (du 6e jour de gestation [JG] jusqu'au 21e jour de lactation [JL], avec une gestation d'une durée approximative de 21 j). Étant donné la longueur de la période d'exposition, la diminution probable des concentrations de RTT dans la nourriture consommée au fil du temps et l'improbabilité que le régime des animaux soit composé entièrement de nourriture contaminée pendant une période de 36 jours, le risque d'effets sur le plan du développement et de la neurotoxicité est faible chez les mammifères.

Plantes vasculaires terrestres

Dans le cadre d'une étude sur la levée des semis, on a constaté des effets toxiques chez le concombre (*Cucumis sativa*, cucurbitaceae). Il y avait diminution de la hauteur des plantules de concombre et de leur poids sec après exposition à la formulation JAU6476 480 SC à la dose de 305 g m.a./ha. On n'a observé aucun effet significatif sur la vigueur végétative des plantes à la dose de 305 g m.a./ha, soit la dose maximale du JAU6476 480 SC à l'essai. On a utilisé la CE_{25} de 305 g m.a./ha pour l'évaluation de la levée des semis et de la vigueur végétative à cause du manque de données sur les effets de l'exposition à des concentrations plus élevées de prothioconazole. D'après la dose totale annuelle de 603 g m.a./ha, le QR (CPE/CE_{25}) était de 1,95, autant pour la levée des semis que pour la vigueur végétative, indiquant un risque modéré pour les végétaux terrestres à la dose d'application annuelle totale proposée. On considère qu'il n'est pas nécessaire d'établir de zones tampons terrestres pour protéger les plantes vasculaires terrestres de la dérive de pulvérisation aérienne ou terrestre.

6.4.3 Organismes aquatiques

6.4.3.1 Évaluation préalable

Comme il a été mentionné précédemment, on a étudié la toxicité en milieu aquatique de la m.a. (prothioconazole), de ses produits de transformation (prothioconazole-desthio et prothioconazole-S-méthyle) et de la formulation JAU6476 480 SC. Les organismes aquatiques peuvent être exposés au prothioconazole et à ses produits de transformation par la dérive de pulvérisation et le ruissellement. Pour évaluer les effets potentiels de l'exposition au prothioconazole et à ses produits de transformation, on a utilisé comme estimation de l'exposition les CPE des RTT (prothioconazole, prothioconazole-desthio et prothioconazole-S-méthyle) en milieu aquatique pour une pulvérisation directe sur un plan d'eau (0,186 mg/L). Cette évaluation permet de déterminer les utilisations du produit qui ne posent pas danger et d'identifier les groupes taxonomiques à risque. Dans les cas où le QR > 1, on a effectué une évaluation de niveau 1 pour déterminer le risque résultant de la dérive de pulvérisation et/ou du ruissellement.

L'évaluation préalable du risque pour les organismes aquatiques est résumée au tableau 20 de l'annexe III.

Invertébrés d'eau douce
Les CSEO aiguë et chronique ainsi que les CPE déterminées au préalable indiquent que le seuil des effets n'a pas été dépassé pour ce qui est de l'exposition aiguë des invertébrés d'eau douce, mais qu'il a été dépassé pour ce qui est de l'exposition chronique des daphnies.

Poissons d'eau douce
L'évaluation initiale à l'aide de la CPE des RTT déterminée au préalable et de la CSEO appropriée montre que, pour les poissons d'eau douce, le seuil des effets n'est pas dépassé lors de l'exposition aiguë, mais qu'il l'est lorsque l'exposition est chronique.

Algues d'eau douce et plantes aquatiques vasculaires
En se basant sur les CSEO, ou le dixième de la CE_{50} si aucune valeur de CSEO n'est disponible, une évaluation initiale faite à l'aide de la CPE des RTT déterminée au préalable montre que le seuil de toxicité est dépassé pour les diatomées d'eau douce, les algues vertes et la lentille d'eau (plante vasculaire).

Organismes estuariens et marins
En se basant sur les CSEO appropriées obtenues dans le cadre d'études sur le prothioconazole et le prothioconazole-desthio, et sur les CPE des RTT établies au préalable, on constate que le seuil de toxicité n'est pas dépassé, sauf pour les mysis (invertébré marin) exposées au prothioconazole-desthio de manière aiguë ou chronique.

Il importe de souligner que les résultats de deux études acceptables de toxicité aiguë et chronique du prothioconazole-desthio pour les mysis d'eau salée indiquent que la CL_{50} et les effets sublétaux (CSEO) se situent plus ou moins à la même concentration. D'après le profil d'emploi proposé, le potentiel d'exposition des organismes estuariens ou marins est faible. De plus, les milieux estuariens et marins sont caractérisés par de larges volumes d'eau dynamiques, et il est très probable que toute quantité de produit chimique atteignant un milieu estuarien se dissiperait rapidement. Bien que l'on puisse mettre en question la validité des résultats des études de toxicité aiguë et chronique effectuées avec le prothioconazole-desthio sur la mysis d'eau salée, l'ARLA n'exige pas d'études supplémentaires.

6.4.3.2 Évaluation de niveau 1 du risque aquatique

6.4.3.2.1 Évaluation du risque potentiel découlant de la dérive de pulvérisation

Le pourcentage de dérive nécessaire pour atteindre une CPE dans l'eau équivalant à la concentration causant des effets chez les organismes aquatiques est estimé comme étant l'inverse du QR d'une pulvérisation directe multiplié par 100 (1/RQ × 100 %).

Dans un plan d'eau d'une profondeur de 30 cm, la quantité de dérive nécessaire pour atteindre une CPE équivalant à la concentration causant des effets à l'organisme aquatique le plus sensible (*Lemna gibba*, CSEO = 0,00334 mg m.a./L) est de 1,8 % (= 1/55,7 × 100 %). Dans un plan d'eau d'une profondeur de 80 cm, la quantité de dérive nécessaire pour atteindre une CPE équivalant à la concentration causant des effets à l'organisme aquatique le plus sensible est de 4,8 % (la CPE

dans un plan d'eau d'une profondeur de 80 cm où il y a eu pulvérisation directe est de 0,07 mg/L; par conséquent 1/(0,07/0,00334) × 100 % = 4,8 %).

On déterminera la grandeur des zones tampons nécessaires pour réduire le risque potentiel aigu ou chronique pour les organismes aquatiques découlant des pulvérisations aériennes ou terrestres.

6.4.3.2.2 Évaluation du risque potentiel découlant du ruissellement

On a prédit des CPE de niveau 1 pour les RTT dans un milieu récepteur de 1 ha adjacent à un champ traité à l'aide du modèle PRZM/EXAMS (tableau 11 de l'annexe III). Les valeurs obtenues sont les concentrations au 90e centile des concentrations déterminées à différents moments, notamment la concentration maximale annuelle, la concentration après 96 h, 21 j, 60 j, 90 j et la concentration moyenne annuelle. Selon l'évaluation préalable du risque pour les organismes aquatiques, le seuil jugé préoccupant en ce qui concerne les effets aigus sur les algues d'eau douce et d'eau salée, les plantes vasculaires d'eau douce et les invertébrés marins a été dépassé, de même que celui relatif aux effets chroniques pour les invertébrés marins et d'eau douce ainsi que pour les poissons d'eau douce. Pour mieux caractériser le risque d'exposition résultant du ruissellement dans un plan d'eau directement adjacent à un champ traité, on a utilisé le 90e centile des CPE (ruissellement) prévues par le PRZM/EXAMS pour les périodes appropriées dans cinq régions du Canada.

Le risque d'effets sur des organismes d'eau douce des suites de l'exposition au prothioconazole, au prothioconazole-desthio et au prothioconazole-S-méthyle résultant du ruissellement est présenté au tableau 21 de l'annexe III.

Invertébrés d'eau douce
On a pris en compte les CPE des RTT au 90e centile des concentrations au jour 21, puisque les études ont duré 21 jours. En se basant sur la CSEO associée à l'exposition chronique, on peut conclure que l'exposition chronique au prothioconazole et à ses produits de transformation provenant du ruissellement entraîne un risque négligeable à faible pour les invertébrés d'eau douce (*Daphnia magna*).

Poissons d'eau douce
On a pris en compte les CPE au 90e centile des concentrations annuelles moyennes, car l'étude du cycle de vie des poissons s'étendait sur une période de neuf mois. En se basant sur la CSEO associée à l'exposition chronique, on peut conclure que l exposition chronique au prothioconazole, au prothioconazole-desthio et au prothioconazole-S-méthyle provenant du ruissellement entraîne un risque négligeable pour les poissons d'eau douce (tête-de-boule [*Pimephales promelas*]).

Algues d'eau douce
Le risque, pour l'algue verte *Scenedesmus subspicatus*, d'une exposition au prothioconazole et à ses produits de transformation provenant du ruissellement est faible, pour toutes les régions examinées du Canada. En se basant sur la CSEO, on a constaté que le risque d'exposition au prothioconazole et à ses produits de transformation est modéré pour la diatomée d'eau douce

Navicula pelliculosa dans la région des Prairies, en Ontario et dans la région de l'Atlantique. Ce risque a été déterminé à l'aide des CPE prévues dans les plans d'eau directement adjacents au champ traité (QR de 1,1 à 1,6). On a utilisé les CPE au 90^{e} centile des concentrations à 96 h, car les études ont duré 96 h.

Plantes vasculaires aquatiques
En se basant sur les CSEO, on a établi que le risque pour la lentille d'eau *Lemna gibba* était modéré dans toutes les régions examinées du Canada, aux CPE prévues dans les plans d'eau directement adjacents au champ traité (QR de 1,3 à 5,9). Étant donné la durée de 7 jours des études, on a pris en compte les CPE correspondant au 90^{e} centile des concentrations à 96 h, car elles étaient un peu plus prudentes que celles correspondant au 90^{e} centile des concentrations au jour 21 obtenues par modélisation.

Invertébrés marins
En se basant sur les CSEO associées à des expositions aiguës et chroniques, on a constaté que le risque d'effets aigus et chroniques est faible pour la mysis d'eau salée (*Mysidopsis bahia*) exposée au prothioconazole, au prothioconazole-desthio et au prothioconazole-S-méthyle provenant du ruissellement, et ce, dans toutes les régions examinées du Canada. On a utilisé les CPE au 90^{e} centile des concentrations à 96 h pour le risque aigu et celles correspondant au 90^{e} centile des concentrations au jour 21 pour le risque chronique, puisqu'elles correspondent à la durée des études.

Algues marines
En se basant sur la CSEO, on a établi que le risque d'exposition au prothioconazole et aux produits de transformation (prothioconazole-desthio et prothioconazole-S-méthyle) pour la diatomée marine (*Skeletonema costatum*) était modéré dans toutes les régions pertinentes du Canada, aux CPE prévues dans les plans d'eau directement adjacents au champ traité (QR de 1,3 à 5,9). On a utilisé les CPE au 90^{e} centile des concentrations à 96 h, puisque cela correspondait à la durée de l'étude.

6.4.3.2.3 Caractérisation plus poussée du risque

Pour caractériser davantage le risque d'effets de l'exposition résultant du ruissellement que l'on a déterminé pour les diatomées d'eau douce, les plantes vasculaires aquatiques et les diatomées d'eau salée, on a comparé les CPE prévues des RTT dans les plans d'eau aux concentrations causant des effets dans les populations (CE_{25} et CE_{50}).

Les CPE prévues des RTT dans la région des Prairies, en Ontario et dans la région de l'Atlantique sont plus faibles que la concentration qui cause un effet chez 25 % des populations de diatomée d'eau douce (*Navicula pelliculosa*; CE_{25} = 0,0504 mg/L, d'après la biomasse), de lentille d'eau (*Lemna gibba*; CE_{25} = 0,0137 mg/L, d'après le poids, dans l'étude avec le prothioconazole-desthio) et de diatomée d'eau salée (*Skeletonema costatum*; CE_{25} = 0,00853 mg/L, d'après la biomasse). Les CPE des RTT sont toutes inférieures aux concentrations causant des effets chez 50 % des populations de ces organismes. Le risque d'effets pour les diatomées d'eau douce et d'eau salée ainsi que pour la lentille d'eau, après exposition aux RTT provenant du ruissellement, se situe généralement entre la CSEO et la CE_{25}.

Si l'on considère la nature résiliente des algues et des plantes vasculaires aquatiques et, pour les diatomées d'eau salée, le faible potentiel d'exposition dans les milieux estuariens et marins en raison du mode d'emploi proposé, le niveau de préoccupation est faible concernant le risque d'effets négatifs chez ces organismes résultant de l'exposition aux RTT (prothioconazole, prothioconazole-desthio et prothioconazole-S-méthyle).

6.4.4 Incertitude relative au risque pour les premiers stades de vie des poissons et pour les amphibiens

On peut utiliser les valeurs de référence toxicologiques obtenues des études de toxicité sur les premiers stades de vie pour estimer le risque potentiel pour les amphibiens. Il n'y avait pas d'étude de toxicité du prothioconazole ou du prothioconazole-desthio sur les premiers stades de vie des poissons. On s'attend à ce que le prothioconazole se transforme rapidement dans l'eau, et par conséquent il n'est pas nécessaire de présenter une étude de toxicité de ce composé sur les premiers stades de vie. Il y avait toutefois une étude de toxicité du prothioconazole-desthio sur le cycle de vie complet du tête-de-boule.

Si l'on avait utilisé la CSEO, basée sur les malformations, provenant d'une étude de toxicité du prothioconazole-desthio sur les premiers stades de vie du poisson (étude jugée inacceptable compte tenu des faibles taux d'éclosion et de fertilisation dans les groupes témoins), on aurait déterminé un risque modéré associé à l'exposition chronique pour les premiers stades de vie du poisson (et potentiellement pour les amphibiens). Il importe de souligner que le risque chronique n'a pas été déterminé dans l'étude sur le cycle de vie complet du poisson, probablement à cause des différences de sensibilité entre les espèces.

Puisque le demandeur a soumis une étude acceptable de la toxicité du prothioconazole-desthio sur le cycle de vie complet, il n'a pas à présenter de nouvelle étude de toxicité du prothioconazole-desthio sur les premiers stades de vie. Cependant, considérant la différence entre les résultats obtenus dans l'étude acceptable sur le cycle de vie et ceux obtenus dans l'étude non acceptable sur les premiers stades de vie, on demeure incertain quant au risque pour les premiers stades de vie du poisson (et potentiellement pour les amphibiens). D'habitude, des zones tampons sont mises en vigueur pour atténuer les risques de dérive de pulvérisation dans les plans d'eau de 80 cm de profondeur dont la grandeur est déterminée dans le cadre des évaluations de niveau 1 relatives au ruissellement. Pour jouer de prudence et assurer une protection adéquate des poissons à leurs premiers stades vitaux et des amphibiens se trouvant habituellement dans les plans d'eau peu profonds, on recommande d'utiliser les zones tampons équivalant à celles normalement établies pour atténuer les risques de dérive de pulvérisation dans les plans d'eau de 30 cm de profondeur.

6.5 Atténuation des risques

Le demandeur a effectué une évaluation des risques pour l'environnement associés à l'utilisation du prothioconazole et de sa PC Proline 480 SC à la dose d'application annuelle maximale de 603 g m.a./ha. Les risques environnementaux identifiés sont indiqués ci-dessous :

Organismes aquatiques

Le Proline 480 SC peut présenter un risque pour les organismes aquatiques suivants :

- plantes vasculaires d'eau douce (p. ex. *Lemna gibba*);
- algues d'eau douce (p. ex. la diatomée *Navicula pelliculosa*);
- algues d'eau salée (p. ex. la diatomée *Skeletonema costatum*).

L'ARLA recommande l'établissement de zones tampons pour protéger les habitats aquatiques vulnérables contre la dérive de pulvérisation.

Compte tenu de l'incertitude relative à la toxicité du fongicide pour les premiers stades de vie des poissons et pour les amphibiens, l'ARLA recommande que des zones tampons pour les plans d'eau de moins de un mètre de profondeur soient établies pour les plans d'eau de 30 cm de profondeur au lieu de 80 cm (comme on fait normalement dans le cadre d'une évaluation de niveau 1 relative au ruissellement), pour jouer de prudence et protéger les premiers stades de vie des poissons et les amphibiens.

Méthode d'application	**Culture**	**Zones tampons (en mètres) requises pour la protection d'un habitat aquatique d'une profondeur de :**		
		< de 1 m	**1 à 3 m**	**> 3 m**
Pulvérisation terrestre	Toutes les cultures énumérées sur l'étiquette	2	1	0
Pulvérisation aérienne (voilure fixe et tournante)	Canola	10	0	0

6.5.1 Énoncés figurant sur l'étiquette

L'ARLA recommande que les énoncés suivants figurent sur l'étiquette à titre de mesure d'atténuation des risques pour les organismes aquatiques :

> « TOXIQUE pour les organismes aquatiques. Respecter les zones tampons précisées sous la rubrique **MODE D'EMPLOI**.
>
> **NE PAS** appliquer ce produit directement sur les habitats d'eau douce (notamment les lacs, les rivières, les bourbiers, les étangs, les fondrières des Prairies, les ruisseaux, les marais, les réservoirs, les fossés et les milieux humides), les estuaires ou les habitats marins. **NE PAS** contaminer les approvisionnements en eau d'irrigation ou en eau potable ni les habitats aquatiques lors du nettoyage du matériel de pulvérisation ou de l'élimination des déchets.

Pulvérisation terrestre : **NE PAS** appliquer par calme plat. Éviter d'appliquer ce produit lorsqu'il y a des rafales de vent. **NE PAS** appliquer en gouttelettes plus petites que le calibre « medium » défini par l'American Society of Agricultural Engineers (ASAE).

Pulvérisation aérienne : **NE PAS** appliquer par calme plat. Éviter d'appliquer ce produit lorsqu'il y a des rafales de vent. **NE PAS** appliquer lorsque la vitesse du vent est supérieure à 16 km/h à l'altitude de vol au-dessus du lieu à traiter. **NE PAS** appliquer en gouttelettes plus petites que le calibre « medium » défini par l'American Society of Agricultural Engineers (ASAE). **NE PAS** espacer les buses de plus de 65 % de la longueur de la rampe d'aspersion. »

Zones tampons

Les zones tampons décrites dans le tableau ci-dessous doivent être établies entre le point d'application directe du produit et la limite sous le vent la plus rapprochée des habitats aquatiques vulnérables (notamment les lacs, les rivières, les bourbiers, les étangs, les fondrières des Prairies, les ruisseaux, les marais, les réservoirs, les fossés, les milieux humides et les habitats estuariens et marins).

Méthode d'application	**Culture**	**Zones tampons (en mètres) requises pour la protection d'un habitat aquatique d'une profondeur de :**		
		< de 1 m	**1 à 3 m**	**> de 3 m**
Pulvérisation terrestre	Toutes les cultures énumérées sur l'étiquette	2	1	0
Pulvérisation aérienne (voilure fixe et tournante)	Canola	10	0	0

Ruissellement de surface

Actuellement, il n'existe pas de méthode pour atténuer les impacts du transport de pesticides par ruissellement. Cependant, on doit inclure des mesures de mises en garde sur les étiquettes des produits afin de minimiser le risque de contamination aquatique résultant du ruissellement. L'ARLA recommande que les mesures de précaution suivantes figurent sur l'étiquette :

« Pour réduire le ruissellement des surfaces traitées vers les habitats aquatiques, évaluer les caractéristiques et conditions ambiantes du site avant le traitement. Les caractéristiques et conditions ambiantes du site pouvant donner lieu à du ruissellement comprennent entre autres les fortes pluies, une pente modérée à abrupte, un sol dénudé et un sol mal drainé (p. ex. les sols compactés ou à texture fine comme l'argile).

Éviter d'appliquer ce produit lorsque de fortes pluies sont prévues.

On peut réduire la contamination des habitats aquatiques résultant du ruissellement en incluant une bande de végétation entre le site traité et la limite du plan d'eau. »

7.0 Efficacité

7.1 Efficacité contre les organismes ciblés ou d'après l'effet obtenu

7.1.1 Utilisations prévues

Orge : Afin d'enrayer la fusariose de l'épi, appliquer le Proline 480 SC à la dose de 315 à 420 ml/ha (150 à 200 g m.a./ha), une fois par saison. Pour lutter contre les maladies foliaires suivantes : rayures réticulées (*Pyrenophora teres*), rhynchosporiose (*Rhynchosporium secalis*) et taches helminthosporiennes (*Cochliobolus sativus*), appliquer une fois par saison à la dose de 210 à 315 ml/ha (100 à 150 g m.a./ ha). On peut faire un maximum de deux traitements par saison de Proline 480 SC pour lutter contre les maladies des céréales (un pour la fusariose de l'épi et l'autre pour les maladies foliaires). Appliquer avec un surfactant non ionique, comme Ag-Surf ou Agral 90, à 0,125 % v/v. Ne pas appliquer à moins de 30 jours de la récolte. Le produit peut être appliqué au moyen d'une rampe d'aspersion terrestre.

Blé (de printemps, dur et d'hiver) : Afin d'enrayer la fusariose de l'épi et lutter contre la tache des glumes (*Stagonospora nodorum*), appliquer le Proline 480 SC une fois à la dose de 315 à 420 ml/ha (150 à 200 g m.a./ha). Pour lutter contre les maladies foliaires suivantes : tache septorienne (*Septoria tritici*), tache bronzée (*Pyrenophora tritici-repentis*) et rouille des feuilles (*Puccinia recondita*), appliquer une fois à la dose de 315 ml/ha (150 g m.a./ha). On peut faire un maximum de deux traitements de Proline 480 SC par saison pour lutter contre les maladies des céréales (un pour la fusariose de l'épi et l'autre pour les maladies foliaires). Appliquer avec un surfactant non ionique, comme Ag-Surf ou Agral 90, à 0,125 % v/v. Ne pas appliquer à moins de 30 jours de la récolte. Le produit peut être appliqué au moyen d'une rampe d'aspersion terrestre.

Canola (*Brassica napus*), colza (*Brassica rapa*) et moutarde cultivée (type oléagineux : *Brassica juncea*) : afin de lutter contre la pourriture à sclérotes (*Sclerotinia sclerotiorum*), appliquer le Proline 480 SC à la dose de 315 à 420 ml/ha (150 à 200 g m.a./ha). On peut faire un maximum de deux traitements de Proline 480 SC par saison. Appliquer avec un surfactant non ionique, comme Ag-Surf ou Agral 90, à 0,125 % v/v. Ne pas appliquer à moins de 36 jours de la récolte. La pulvérisation peut se faire par voie terrestre ou aérienne.

Pois chiches et lentilles : afin de lutter contre l'ascochytose (*Ascochyta* spp.), appliquer le Proline 480 SC à la dose de 315 à 420 ml/ha (150 à 200 g m.a./ha). On peut faire un maximum de trois traitements de Proline 480 SC par saison. Appliquer avec un surfactant non ionique, comme Ag-Surf ou Agral 90, à 0,125 % v/v. Répéter le traitement au besoin à intervalles de 10 à 14 jours si les conditions demeurent favorables au développement ou à l'intensification de la maladie. La pulvérisation peut se faire par voie terrestre ou aérienne. Laisser une période d'au moins sept jours entre le dernier traitement et la coupe ou l'andainage de la culture en vue de la récolte.

7.1.2 Mode d'action

Le prothioconazole est un fongicide du groupe 3. Il s'agit plus précisément d'un triazole qui s'inscrit dans la classe des fongicides inhibiteurs de la déméthylation (DMI), des inhibiteurs de biosynthèse des stérols (IBS) (IBS : classe 1). Il existe 24 autres matières actives dans la même classe que le prothioconazole (fongicide de groupe 3, IBS C14 à triazole, DMI, classe 1). Son mode d'action consiste à empêcher le processus de déméthylation à la position C14 du lanostérol ou du 2,4-méthylène dihydrolano-stérol, deux précurseurs des stérols chez les champignons.

Selon le Fungicide Resistance Action Committee (FRAC), il existe de grandes différences dans le spectre d'activité des différents fongicides DMI et diverses souches de champignons leur sont résistantes. On sait qu'il existe de la résistance croisée entre les fongicides agissant sur un même champignon. Cependant, on croit aussi qu'une telle résistance croisée n'existe pas entre les fongicides DMI de la classe 1 IBS et les autres classes de fongicides DMI. En général, on évalue comme modéré le risque d'acquisition d'une résistance au prothioconazole dans les populations fongiques.

7.1.3 Cultures

On propose d'utiliser le Proline 480 SC sur les cultures suivantes : blé (printemps, dur, hiver), orge, canola, colza, moutarde cultivée (type oléagineux), pois chiches et lentilles.

7.1.4 Efficacité contre les organismes nuisibles

7.1.4.1 Blé

On a réalisé, entre 2001 et 2005, un total de 72 études au Manitoba, en Ontario, en Saskatchewan, dans le Dakota du Nord et en Ohio. On a effectué des essais sur 8 variétés de blé d'hiver, 14 variétés de blé de printemps et 4 variétés de blé dur. Dans tous les essais sur l'efficacité, on a appliqué un traitement de Proline 480 SC, à une dose de 100, 150, 175 et 200 g m.a./ha, mélangé à un agent surfactant non ionique (Ag-Surf ou Induce), à différents stades de croissance, depuis l'apparition de la feuille étendard jusqu'à la floraison complète. Les essais visaient à comparer les doses et le calendrier d'application.

Fusariose de l'épi
Vingt-quatre études sur la fusariose de l'épi ont démontré que le Proline 480 SC permettait une réduction adéquate de la gravité et de l'incidence de la fusariose; la réduction moyenne de la gravité se chiffrant à 75 %, et celle de l'incidence, à 68 %. Toutefois, l'effet le plus préoccupant de la fusariose est la contamination des grains par la mycotoxine désoxynivalénol (DON), qui réduit la qualité du blé. Les données indiquent que la dose élevée proposée de 200 g m.a./ha permettait systématiquement une meilleure réduction de la DON (89 %) que les doses plus faibles (68 %). Les données indiquent en outre que le Proline 480 SC assure une meilleure réduction de la DON que le produit commercial de comparaison, Folicur. Ces données viennent donc corroborer la plage de doses proposée de 150 à 200 g m.a./ha.

Tache des glumes
Les études sur la tache des glumes ont révélé qu'à la dose proposée de 150 à 200 g m.a./ha, le Proline 480 SC assure une protection adéquate contre la maladie. Les données ont également démontré que le Proline 480 SC était aussi efficace que les produits commerciaux de comparaison, Tilt et Bravo, sur le plan de la réduction de la gravité et de l'incidence de la maladie.

Tache septorienne
Treize études sur la tache septorienne ont démontré qu'à une dose de 150 g m.a./ha, le Proline 480 SC assure une protection adéquate contre la maladie. Les données ont également démontré que le Proline 480 SC était aussi efficace que les produits commerciaux de comparaison Folicur, Tilt, Bravo, Stratego et Headline sur le plan de la réduction de la gravité et de l'incidence de la maladie.

Tache bronzée
Six études sur la tache bronzée ont indiqué qu'à une dose de 150 g m.a./ha, le Proline 480 SC assure une protection adéquate contre la maladie. Les données ont également démontré que le Proline 480 SC était aussi efficace que les produits commerciaux de comparaison Folicur, Tilt, Stratego et Headline sur le plan de la réduction de la gravité et de l'incidence de la maladie.

Rouille des feuilles
Quinze études sur la rouille des feuilles ont démontré qu'à une dose de 150 g m.a./ha, le Proline 480 SC assurait une protection adéquate contre la maladie. Les données ont également démontré que le Proline 480 SC était aussi efficace que les produits commerciaux de comparaison Folicur, Tilt, Flint et Headline sur le plan de la réduction de la gravité et de l'incidence de la maladie.

7.1.4.2 Orge

On a effectué, entre 2001 et 2005, un total de 42 études au Manitoba, en Ontario, au Québec, en Idaho, dans le Dakota du Nord et au Minnesota. Les essais portaient sur une variété d'orge d'hiver et dix variétés d'orge de printemps. Dans tous les essais sur l'efficacité, on a appliqué un traitement de Proline 480 SC, à une dose de 100, 150, 175 et 200 g m.a./ha, mélangé à un agent surfactant non ionique (Ag-Surf ou Induce), à différents stades de croissance, depuis l'apparition de la feuille étendard jusqu'à trois jours après l'épiaison. Les essais visaient à comparer les doses et le calendrier d'application.

Fusariose de l'épi
Sept études sur la fusariose de l'épi ont démontré que l'utilisation du Proline 480 SC réduisait la gravité et l'incidence de la maladie, avec une réduction moyenne de la gravité de 55,5 % et une réduction moyenne de l'incidence de 31,7 %. Les données ont également révélé que l'utilisation du Proline 480 SC réduisait la contamination des grains par la DON. À des doses de 150, 175 et 200 g m.a./ha, la réduction de la contamination par la DON se chiffrait à 48,6, 59,4 et 63,5 %, respectivement. Par conséquent, lorsque la pression de la maladie est élevée, on recommande d'utiliser la dose maximale de Proline 480 SC (200 g m.a./ha).

Six études ont comparé le calendrier de pulvérisation (du stade phénologique Bayer, Ciba-Geigy and Hoechst [BBCH] 51 au BBCH 59). Les données révèlent que plus le traitement est tardif, plus la réduction de la contamination par la DON est importante. Cela semble indiquer qu'un traitement plus tardif que ce qui est recommandé pourrait entraîner des réductions plus importantes de la contamination par la DON. Toutefois, les variétés canadiennes d'orge sont des variétés à fleurs fermées, ce qui signifie qu'elles fleurissent alors que l'épi est encore dans sa gaine. L'orge est donc le plus vulnérable à la fusariose lorsque l'épi émerge de la gaine, bien que l'infection puisse survenir en tout temps entre l'épiaison et la maturité. Ces données viennent donc appuyer le calendrier de pulvérisation proposé, soit dans la période entre l'épiaison complète de 70 à 100 % des tiges principales de l'orge jusqu'à trois jours après l'épiaison complète.

Rhynchosporiose
Sept études sur la rhynchosporiose ont indiqué qu'à une dose de 100 à 150 g m.a./ha, le Proline 480 SC assure une protection adéquate contre la maladie. Les données ont également démontré que le Proline 480 SC était aussi efficace que les produits commerciaux de comparaison, Tilt et Stratego sur le plan de la réduction de la gravité et de l'incidence de la maladie.

Tache helminthosporienne
Six études sur la tache helminthosporienne ont indiqué qu'à une dose de 100 à 150 g m.a./ha, le Proline 480 SC assure une protection adéquate contre la maladie. Les données ont également démontré que le Proline 480 SC était aussi efficace que les produits commerciaux de comparaison Tilt, Stratego et Headline sur le plan de la réduction de la gravité et de l'incidence de la maladie.

Rayures réticulées
Treize études sur les rayures réticulées ont démontré qu'à une dose de 100 g m.a./ha, le Proline 480 SC assure une protection adéquate contre la maladie. Toutefois, les données corroborent également l'allégation d'efficacité du produit pour lutter contre la rhynchosporiose et la tache helminthosporienne de l'orge à une dose de 100 à 150 g m.a./ha. Les données corroborent l'utilisation de la dose la plus élevée (150 g m.a./ha) pour lutter contre les rayures réticulées parce que le produit est appliqué de façon préventive, et le calendrier de pulvérisation est presque le même dans le cas de ces trois maladies foliaires. Les données ont également démontré que, sur le plan de la réduction de la gravité et de l'incidence de la maladie, le Proline 480 SC était aussi efficace que les produits commerciaux de comparaison Tilt, Stratego et Headline.

7.1.4.3 Canola, colza, moutarde cultivée (type oléagineux)

On a effectué, entre 2000 et 2003, au Manitoba et dans le Dakota du Nord, un total de huit essais à échelle réduite pour évaluer l'efficacité du Proline 480 SC pour lutter contre la pourriture à sclérotes du canola et du colza. On a réalisé deux essais par pulvérisation aérienne dans le Dakota du Nord, en 2003, pour démontrer que le produit conserve son efficacité lorsqu'il est appliqué de cette façon. On a testé cinq variétés de canola d'été et deux variétés de colza d'été. Dans tous les essais, on a appliqué le produit une fois au cours de la saison de croissance à une dose de 100, 150, 175 ou 200 g m.a./ha, et ce, à différents moments entre 20 et 50 % de la floraison complète. Les essais visaient à comparer les doses d'application, les volumes de

pulvérisation (volumes élevés *versus* volumes faibles) et les pulvérisations terrestres *versus* pulvérisations aériennes ainsi que la présence ou l'absence d'un agent surfactant non ionique (Ag-Surf, Induce ou Agral 90) dans le mélange de pulvérisation du Proline 480 SC. Dans tous les essais, la pression exercée par la maladie était suffisante pour évaluer l'efficacité du produit.

L'allégation suivante est approuvée : le fongicide foliaire Proline 480 SC permet de lutter contre la pourriture à sclérotes chez le canola *(Brassica napus)* et le colza *(Brassica rapa)*, à une dose unique de 150 g m.a./ha appliquée au stade de 20 à 40 % de floraison, ou à une dose de 175 g m.a./ha si le champ présente des antécédents de cette maladie ou si les cultures sont denses. On a par ailleurs étendu l'allégation de manière à inclure la moutarde cultivée (type oléagineux seulement, *Brassica juncea)*. Un second traitement n'est toutefois pas recommandé en raison du manque de données sur l'efficacité.

L'allégation selon laquelle le Proline 480 SC peut être appliqué au canola et au colza à l'aide d'un équipement de pulvérisation par voie terrestre ou aérienne est corroborée par les volumes minimums de 100 L/ha pour l'application au sol et de 50 L/ha pour l'application aérienne. Ces données concordent avec les recommandations qui figurent actuellement sur l'étiquette du produit.

7.1.4.4 Pois chiches

On a effectué, entre 2001 et 2003, un total de 16 essais sur les pois chiches en Saskatchewan et dans le Dakota du Nord. Les chercheurs ont appliqué le Proline 480 SC une à trois fois par saison, à des doses de 100, 150 ou 200 g m.a./ha. Les intervalles entre traitements étaient de 8 à 21 jours, mais on a retenu un intervalle de 14 jours dans la plupart des essais. On a également vérifié les traitements suivants dans le cadre de ces études : application de une ou deux doses de Proline 480 SC (à 150 ou 200 g m.a./ha) dans un programme de lutte intégrée dans lequel on alternait le Proline 480 SC avec le Quadris, le Headline ou le Bravo (maximum saisonnier total de trois traitements). À des fins de comparaison, on a également testé ces trois produits commerciaux seuls dans le cadre de programmes de traitements consécutifs. Les cinq essais de 2003 visaient à évaluer le Proline 480 SC appliqué trois fois à une dose de 150 g m.a./ha, avec ou sans adjuvant (Ag-Surf ou Induce). Dans tous les essais, les chercheurs ont évalué l'incidence et la gravité de la maladie pour la plante entière ou séparément pour les feuilles, les tiges et/ou les gousses.

L'allégation selon laquelle le Proline 480 SC permet de lutter contre l'ascochytose, lorsqu'il est appliqué jusqu'à trois fois par saison à des doses de 150 ou de 200 g m.a./ha, à des intervalles de 14 jours est approuvée. Il faut effectuer le traitement dès l'apparition des premiers signes de la maladie et choisir la dose maximale lorsque les conditions favorisent le développement de la maladie ou lorsque l'on cultive des variétés moins résistantes à la maladie. Ce produit ne doit pas être appliqué par voie aérienne.

7.1.4.5 Lentilles

On a effectué, entre 2002 et 2003, cinq essais sur les lentilles en Saskatchewan. Les essais portaient sur deux variétés, la CDC Sovereign et la Crimson, et comparaient une application unique de 100, 150 ou 200 g m.a./ha avec deux applications de 150 ou 200 g m.a./ha (même dose pour chaque application). On ajoutait l'adjuvant Ag-Surf à la plupart des applications de Proline 480 SC, mais deux des essais comparaient directement le Proline 480 SC avec ou sans l'adjuvant. On a évalué l'efficacité du Proline 480 SC lors des traitements faits tôt en saison (du début à la mi-juillet) ou deux semaines plus tard (de la mi-juillet au début d'août). Les pressions exercées par la maladie étaient généralement suffisantes pour que l'on puisse évaluer l'efficacité de protection du produit. Les chercheurs ont évalué l'incidence et la gravité de la maladie sur les feuilles, les tiges, les gousses ou la plante entière. On a exclu un des essais de l'évaluation, car les pressions exercées par la maladie étaient trop fortes avant le traitement.

L'allégation selon laquelle le Proline 480 SC permet de lutter contre l'ascochytose des lentilles lorsqu'il est appliqué à une dose de 150 g m.a./ha (315 ml de produit/ha) dès l'apparition des premiers signes de la maladie est approuvée. On peut appliquer une seconde dose 14 jours plus tard si les conditions continuent de favoriser le développement ou l'intensification de la maladie. Un troisième traitement n'est pas recommandé en raison du manque de données sur l'efficacité et sur la tolérance des cultures.

7.1.5 Volume total de pulvérisation

Les volumes minimums proposés pour l'application du Proline 480 SC étaient de 100 L d'eau/ha (application terrestre) et de 50 L/ha (application aérienne). On a vérifié les volumes suivants : blé, 55 à 330 L/ha; orge, 110 à 225 L/ha; canola, 46 (aérien) et 168 (sol) L/ha; pois chiches, 110 à 200 L/ha (sol); lentilles, 168 à 200 L/ha.

7.1.6 Adjuvant

Dans tous les essais effectués sur le blé et l'orge, on a utilisé un mélange de Proline 480 SC et d'adjuvant non ionique. Étant donné qu'il n'y avait pas de données disponibles pour comparer l'efficacité du Proline 480 SC avec ou sans adjuvant, on ne sait pas si ce dernier augmentait l'efficacité du produit ou s'il n'avait aucun effet.

Pour les cultures non céréalières, la plupart des données n'ont pas révélé de hausse systématique de l'efficacité lorsque le Proline 480 SC était appliqué avec l'adjuvant; il n'y a toutefois pas eu de baisse d'efficacité non plus. On ne peut donc pas prouver que pour une protection optimale contre les maladies, il faut mélanger la plus faible dose d'un surfactant de pulvérisation au Proline 480 SC. L'énoncé proposé pour l'étiquette au sujet des adjuvants doit donc être remplacé par le suivant : « La plus faible dose d'un surfactant de pulvérisation peut être mélangé avec le fongicide foliaire Proline 480 SC. »

7.2 Phytotoxicité pour les végétaux ciblés ou les produits de végétaux ciblés

Lorsqu'on a appliqué le Proline 480 SC sur les cultures de blé, d'orge, de canola, de colza, de pois chiches et de lentilles, en respectant les doses et le nombre de traitements suggérés dans le mode d'emploi figurant sur l'étiquette, on n'a signalé aucun symptôme de phytotoxicité. Selon toutes les données présentées, il semble qu'en général le Proline 480 SC ne soit pas phytotoxique.

7.3 Durabilité

7.3.1 Recensement des solutions de remplacement

7.3.1.1 Méthodes de lutte non chimique

Les moyens de lutte non chimique contre les maladies incluent de bonnes pratiques de rotation des cultures, l'emploi de semences certifiées et saines afin de prévenir le développement de maladies transmises par les semences (comme l'ascochytose), le choix de variétés végétales résistantes aux maladies, la prévention de l'introduction de pathogènes dans les champs par transfert mécanique par les personnes ou le matériel, ainsi que l'enlèvement et l'élimination du matériel végétal malade de la saison précédente qui peut être source d'une éclosion de maladie pendant la saison en cours. Les pratiques culturales et sanitaires peuvent prévenir l'introduction ou le développement des pathogènes dans les champs, réduisant ainsi la nécessité d'une action curative.

7.3.1.2 Méthodes de lutte chimique

Tableau 7.3.1 Autres matières actives homologuées pour la lutte contre les maladies foliaires énumérées sur l'étiquette du Proline 480 SC

Culture	Maladie	Groupe FRAC	Matières actives[1]
Blé	Fusariose de l'épi	3 M[5]	tébuconazole chlorothalonil
	Taches des glumes	3 M[5]	propiconazole chlorothalonil
	Taches septoriennes	3 11 11 M[3] M[5]	propiconazole trifloxystrobine pyraclostrobine mancozèbe chlorothalonil

Culture	Maladie	Groupe FRAC	Matières actives[1]
	Taches bronzées	3 11 11 M[3] M[5]	propiconazole trifloxystrobine pyraclostrobine mancozèbe chlorothalonil
	Rouille des feuilles	3 11 11 M[3]	propiconazole trifloxystrobine pyraclostrobine mancozèbe
Orge	Fusariose de l'épi		sans objet
	Rayures réticulées	311	propiconazole pyraclostrobine
	Rhynchosporiose	311	propiconazole pyraclostrobine
	Taches helminthosporiennes	311	propiconazole pyraclostrobine
Canola	Pourriture à sclérotes	22711	iprodione vinclozoline boscalid azoxystrobine
Pois chiches, lentilles	Ascochytose	7 11 M[3] M[5]	boscalid pyraclostrobine mancozèbe chlorothalonil

[1] Les matières actives homologuées comme traitement pour les semences ne sont pas incluses.

7.3.2 Compatibilité avec les méthodes de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée

On peut facilement intégrer le Proline 480 SC aux pratiques actuelles de gestion sans qu'il ne soit nécessaire d'utiliser de nouveau matériel ou équipement de pulvérisation. On peut intégrer le Proline 480 SC aux calendriers existants des traitements fongicides, comme produit au mode d'action différent pour lutter contre de nombreuses maladies foliaires ou les enrayer.

7.3.3 Contribution à la réduction des risques

Le prothioconazole est un fongicide du groupe 3 qui présente un nouveau mode d'action pour lutter contre les maladies foliaires du canola, des pois chiches et des lentilles. Ce nouveau fongicide au mode d'action différent permet une plus grande alternance des fongicides, ce qui fait partie d'un programme efficace de lutte intégrée et aide à réduire l'acquisition de résistance dans les populations fongiques.

Le Proline 480 SC n'a montré aucun effet phytotoxique sur les végétaux ciblés mentionnés dans le mode d'emploi sur l'étiquette du produit.

L'élimination de la fusariose de l'épi avec le Proline 480 SC permettra aussi de réduire la quantité de DON dans le blé et l'orge, réduisant de ce fait la concentration de mycotoxine dans les grains. Il s'agit là d'un avantage direct pour la qualité du grain destiné à la consommation humaine et animale.

7.3.4 Renseignements sur l'acquisition, réelle ou potentielle, de résistance

Selon le FRAC, la résistance aux fongicides IBS ne survient généralement qu'après plusieurs années d'utilisation intensive et consécutive. Puisque le prothioconazole est nouveau en Amérique du Nord, il n'y a pas d'antécédent de résistance signalé pour ce produit.

Selon un rapport de 2005 du groupe de travail européen du FRAC sur les IBS, l'efficacité des DMI et des amines fongicides est en général stable. Voici ce qu'on rapporte concernant le prothioconazole :

- Oïdium ou blanc du blé (*Blumeria graminis* f. sp. *tritici*) : aucun changement de la sensibilité signalé au cours des dix dernières années.

- Piétin-verse du blé (*Tapesia* spp. [Syn] *Oculimacula* spp.) : populations stables au cours de deux dernières années.

7.4 Conclusions

On a démontré l'efficacité du prothioconazole et de sa PC, le Proline 480 SC, pour enrayer ou lutter contre certaines maladies foliaires du blé, de l'orge, du canola, du colza, de la moutarde cultivée (type oléagineux), des pois chiches et des lentilles. On a également démontré que le Proline 480 SC n'est pas phytotoxique pour les végétaux énumérés sur l'étiquette si l'on suit le mode d'emploi homologué.

7.4.1 Sommaire

Tableau 7.4.1 Résumé des énoncés figurant sur l'étiquette proposée et des recommandations concernant les cultures céréalières

Allégation proposée			Allégations d'utilisation corroborées
Culture	**Maladie - Nombre de traitements**	**Dose (g m.a./ha)**	
Blé	Élimination de la fusariose de l'épi	150 à 200	Corroborée telle que proposée
	Lutte contre la tache des glumes	150 à 200	Corroborée telle que proposée
	Lutte contre la tache septorienne	150	Corroborée telle que proposée
	Lutte contre la tache bronzée	150	Corroborée telle que proposée
	Lutte contre la rouille des feuilles	150	Corroborée telle que proposée
	Un maximum de 2 traitements par année (un pour la fusariose de l'épi, un pour une autre maladie) à intervalle de 7 à 14 jours		Corroborée telle que proposée
Orge	Élimination de la fusariose de l'épi	150 à 200	Corroborée telle que proposée
	Lutte contre les rayures réticulées	100 à 150	Corroborée telle que proposée
	Lutte contre la rhynchosporiose	100 à 150	Corroborée telle que proposée
	Lutte contre la tache helminthosporienne	100 à 150	Corroborée telle que proposée
	Un maximum de 2 traitements par année (un pour la fusariose, un pour une autre maladie) à intervalle de 7 à 14 jours		Corroborée telle que proposée

Tableau 7.4.2 Résumé des énoncés figurant sur l'étiquette proposée et des recommandations concernant les cultures non céréalières

Allégations d'utilisation proposées	Allégations d'utilisation acceptées
Cultures : sous-groupe des cultures oléagineuses **Maladie** : répression de la pourriture à sclérotes (*Sclerotinia sclerotium*) **Dose :** 150 à 200 g m.a./ha **Nombre maximum de traitements par année :** 2 **Intervalle entre les traitements :** appliquer entre le stade de floraison à 20 % et le stade de floraison à 50 % **DAAR :** 36 jours	**Cultures** : canola (*Brassica napus*), colza (*Brassica rapa*), moutarde cultivée – type oléagineux seulement (*Brassia juncea*) **Maladie** : lutte contre la pourriture à sclérotes (*Sclerotinia sclerotium*) **Dose** : 150 à 175 g m.a./ha **Nombre maximum de traitements par année :** 1 **Intervalle entre les traitements :** appliquer entre le stade de floraison à 20 % et le stade de floraison à 50 % **DAAR :** 36 jours
Culture : pois chiches **Maladie** : lutte contre l'ascochytose de la brûlure (*Ascochyta* spp.) **Dose :** 150 à 200 g m.a./ha **Nombre maximum de traitements par année :** 3 **Intervalle entre les traitements :** 10 à 14 jours **DAAR :** 7 jours avant la coupe ou l'andainage de la culture.	Allégation corroborée e telle que proposée avec les modifications suivantes : **Maladie** : lutte contre l'ascochytose (*Ascochyta rabiei*)
Culture : lentilles **Maladie** : lutte contre l'ascochytose (*Ascochyta* spp.) **Dose :** 150 à 200 g m.a./ha **Nombre maximum de traitements par année :** 3 **Intervalle entre les traitements :** 10 à 14 jours **DAAR :** 7 jours	**Culture** : lentilles **Maladie** : lutte contre l'ascochytose (*Ascochyta rabiei, A. fabae* f. sp. *lentis)* **Dose :** 150 à 200 g m.a./ha **Nombre maximum de traitements par année :** 2 **Intervalle entre les traitements :** 10 à 14 jours **DAAR :** 7 jours
Adjuvant : pour optimiser la lutte contre la maladie, la plus faible dose d'un surfactant doit être mélangée en cuve avec le fongicide foliaire Proline 480 SC.	**Adjuvant** : pour optimiser la lutte contre la maladie, la plus faible dose d'un surfactant peut être mélangée en cuve avec le fongicide foliaire Proline 480 SC.

8.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

Dans le cadre de l'examen du fongicide de qualité technique prothioconazole et du Proline 480 SC, l'ARLA a tenu compte de la PGST[1] et a appliqué sa directive d'homologation DIR99-03[2]. Il a été établi que ce produit ne répond pas aux critères de la voie 1 de la PGST compte tenu des éléments énumérés ci-dessous :

- Le prothioconazole ne se bioaccumule pas. Le FBC dans les tissus de poisson entier est de 43,9 à 57,8 pour les résidus totaux et de 19,7 pour les résidus de prothioconazole uniquement. Ces deux valeurs de FBC sont inférieures à la valeur-seuil de la voie 1 de la PGST (FBC ≥ 5 000). Le prothioconazole-desthio et le prothioconazole-S-méthyle ont tous deux des FBC sous la valeur-seuil de la PGST pour ce paramètre (prothioconazole-desthio : poisson entier; FBC = 71,6 à 94,3 pour les résidus totaux; prothioconazole-S-méthyle : FBC estimé à 75 d'après la modélisation).

- Les RTT (prothioconazole, prothioconazole-desthio et prothioconazole-S-méthyle) satisfont aux critères relatifs à la persistance car leurs demi-vies dans le sol (d'après des demi-vies allant jusqu'à 296,3 jours observées dans des études de dissipation sur le terrain) et dans les sédiments (d'après une demi-vie de 1 386 jours observée dans des systèmes aquatiques anaérobies) sont supérieures à la valeur-seuil de la PGST pour le sol (≥ 182 jours) et les sédiments (≥ 365 jours). Les RTT ne respectent pas les critères relatifs à la persistance dans l'eau (valeur-seuil ≥ 182 jours), car leur demi-vie dans l'eau, d'après les valeurs obtenues dans des systèmes aquatiques aérobies, variait de 26,8 à 41,5 jours. La pression de vapeur et la constante de la loi d'Henry indiquent que le prothioconazole ne se volatilisera pas à partir de plans d'eau ou de sol humide en conditions naturelles; il est donc improbable que le prothioconazole soit transporté dans l'atmosphère sur de grandes distances. Le demandeur n'a pas soumis de valeurs de demi-vie pour le prothioconazole-thiazocine et le 1,2,4-triazole dans aucun milieu.

- La toxicité du prothioconazole, du prothioconazole-desthio et du prothioconazole-S-méthyle est traitée aux sections 3.6, 4.7 et 6.4.

- Le prothioconazole ne génère aucun produit de transformation majeur répondant aux critères de la voie 1 de la PGST. Les FBC ne sont pas disponibles pour le prothioconazole-thiazocine et le 1,2,4-triazole, mais on ne s'attend pas à ce que ces substances se concentrent dans les tissus biologiques.

---

1 Les intéressés peuvent consulter la Politique de gestion des substances toxiques sur le site Web d'Environnement Canada, à l'adresse www.ec.gc.ca/toxics.

2 La directive d'homologation DIR99-03, intitulée *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la politique de gestion des substances toxiques*, peut être obtenue en s'adressant au Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire, dont les coordonnées sont les suivantes : téléphone au Canada, 1-800-267-6315; téléphone à l'extérieur du Canada, 613-736-3799 (frais d'interurbain); télécopieur 613-736-3798; adresse électronique, pmra_infoserv@hc-sc.gc.ca; site Web, www.pmra-arla.gc.ca.

- Le prothioconazole (de qualité technique) ne contient aucun sous-produit ou microcontaminant satisfaisant aux critères de la voie 1 de la PGST. On ne croit pas que les matières premières contiennent des impuretés d'importance toxicologique ni qu'il s'en produise durant le procédé de fabrication.

- Pour autant que l'on sache, la formulation ne contient aucun produit de formulation renfermant des substances de la voie 1 de la PGST.

9.0 Décision réglementaire

L'ARLA, en vertu du RPA, accorde une homologation temporaire au prothioconazole et à sa PC le Proline 480 SC pour utilisation sur le blé, l'orge, le canola, le colza, la moutarde cultivée, les pois chiches et les lentilles, pourvu que les conditions ci-dessous soient respectées :

- Présentation de données additionnelles pour remédier aux lacunes de l'étude sur la neurotoxicité sur le plan du développement.

- Présentation d'une étude sur l'alimentation de la volaille.

- Présentation de la validation de la méthode d'analyse pour les animaux en ce qui concerne les denrées de volaille.

- Présentation de données de confirmation concernant la stabilité à l'entreposage du prothioconazole et du prothioconazole-desthio dans des denrées végétales.

- Présentation de données de confirmation concernant la stabilité à l'entreposage du prothioconazole, du prothioconazole-desthio et du prothioconazole-4-hydroxy dans des échantillons de gras.

Liste des abréviations

°C	degré Celsius
λ	longueur d'onde
µg	microgramme
A	acre
ACN	acétonitrile
ADN	acide désoxyribonucléique
ALT	alanine aminotransférase
ALD	aldrine époxydase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ASAE	American Society of Agricultural Engineers
BBCH	BASF, Bayer, Ciba-Geigy and Hoechst (échelle des stades phénologiques de la plante)
atm	atmosphère
BLP	bonnes pratiques de laboratoire
BOF	batterie d'observations fonctionnelles
cm	centimètre
cm^2	centimètre carré
cm^3	centimètre cube
CMM	cote moyenne maximale
^{14}C	carbone 14
CA	consommation alimentaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CATM	charge alimentaire théorique maximale
CE	consommation d'eau
CE_{50}	concentration entraînant un effet à 50 %
CE_{25}	concentration entraînant un effet à 25 %
CL_{50}	concentration létale à 50 %
CEM	concentration d'essai maximale
CMM	cote moyenne maximale
CO_2	dioxyde de carbone
$^{14}CO_2$	dioxyde de carbone radiomarqué au carbone 14
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CCMHP	chromatographie en couche mince haute performance
CLHP	chromatographie liquide à haute performance
CLHP-UV	chromatographie en phase liquide haute performance avec détection UV
CLHP-SM/SM	chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem
CPL-SM/SM	chromatographie en phase liquide et spectrométrie de masse en tandem
CSEO	concentration sans effet observé
CT	coefficient de transfert
DA	dose administrée
DAL_{50}	dose d'application létale à 50 %
DASEO	dose d'application sans effet observé
DAAR	délai d'attente avant la récolte
DARf	dose aiguë de référence

DEEP	Division de l'évaluation de l'efficacité et de la pérennité
DEM	dose d'essai maximale
DEUO	dose élevée unique par voie orale
DGA	D-galactosamine
DIR	directive d'homologation
DJA	dose journalière admissible
DL_{50}	dose létale à 50 %
DMI	inhibiteur de la déméthylation
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DMPS	Dispersion dans une matrice en phase solide
DON	désoxynivalénol
DP	délai avant la plantation
DSEO	dose sans effet observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
ECOD	éthoxycoumarin-O-désalkylase
EH	époxyde hydrolase
EPA	United States Environmental Protection Agency
EPS	extraction en phase solide (EPS)
EPI	équipement de protection individuelle
EROD	7-éthoxyrésorufine-O-déséthylase
ETR	écart-type relatif
FBC	facteur de bioconcentration
FDUO	faible dose unique par voie orale
FDRO	faible dose répétée par voie orale
FHA	foyer d'hépatocytes altérés
FI	facteur d'incertitude
FDA	United States Food and Drug Administration
FRAC	Fungicide Resistance Action Committee
FS	facteur de sécurité
g	gramme
GGT	gammaglutamyl transpeptidase
GST	glutatione S-transférase
GUS	*groundwater ubiquity score* (classification GUS)
h	heure
ha	hectare
Hb	hémoglobine
HCT	hématocrite
IBS	inhibiteurs de biosynthèse de stérols
IMI	indice maximum d'irritation
ind	individu
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
j	jour
JAT	jour après le traitement
JAU 6476	prothioconazole
JG	jour de gestation
JL	jour de lactation
JPN	jour postnatal

K	potassium
K_{co}	coefficient d'adsorption
kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de partage n-octanol–eau
kPa	kilopascal
L	litre
lb	livre
LD	limite de détection
LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
m	mètre
m.a.	matière active
MAPR	méthode d'analyse de plusieurs résidus
MAQT	matière active de qualité technique
MCH	teneur moyenne des hématies en hémoglobine
MCHC	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
MCTA	méthode de classification de toxicité aiguë
ME	marge d'exposition
MeREC	médiane des résidus en essais contrôlés
MS	marge de sécurité
mg	milligramme
ml	millilitre
nm	nanomètre
nmole	nanomole
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
MoREC	moyenne des résidus en essais contrôlés
MS	marge de sécurité
n	nombre d'essais
nm	nanomètre
n^o	numéro
NC	non concentré
NNM	N-nitrosomorpholine
NZB	Lapin néo-zélandais blanc
P450	Cytochrome P450
PAB	produit alimentaire brut
PAM	Pesticide Analytical Manual
p.c.	poids corporel
PC	préparation commerciale
PCI	poids corporel individuel
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PhoA	phosphatase alcaline
pK_a	constante de dissociation
ppb	partie par milliard
ppm	partie par million
p.s.	poids sec
QR	quotient de risque

RA	radioactivité appliquée
RFFA	résidus foliaires à faible adhérence
RPA	Règlement sur les produits antiparasitaires
RRT	résidus radioactifs totaux
RTT	résidus toxiques totaux
sem.	semaine
SGOT	Sérum glutamo-oxalacétique transaminase
SPF	animal exempt d'organismes pathogènes spécifiques
$t_{½}$	demi-vie
T4	thyroxine
TD_{50}	temps de dissipation à 50 %
TD_{90}	temps de dissipation à 90 %
TSH	thyréostimuline
UDP	uridine diphosphate
UDPGT	UDP-glucuronyltransférase
UV	ultraviolet
v/v	rapport volume/volume
v/v/p	rapport volume/volume/poids
WAK7861	prothioconazole-S-méthyle

Annexe I Toxicologie

Tableau 1 Sommaire toxicologique : prothioconazole

Métabolisme - Prothioconazole
Taux et degré d'absorption et d'excrétion : Faible dose orale unique (FDOU) chez les mâles, (2 – 5 mg/kg p.c.) : 90 – 94 % de la dose absorbée. FDOU, mâles et femelles : 10 – 16 % dans l'urine, 78 – 84 % dans les matières fécales (triazole marqué). FDOU, mâles : 5 % dans l'urine, 81 % dans les matières fécales (phényle marqué). Bile, mâles : 90 % en 24 – 48 h (triazole marqué), 93 % en 24 – 48 h (phényle marqué). Dose élevée orale unique (FDOU) (150 mg/kg p.c./j) mâles et femelles : 4 – 12 % dans l'urine, 88 – 96 % dans les matières fécales (triazole marqué). Mâles : concentration maximale dans l'organisme (radiographie de tout le corps) après une heure, puis déclin rapide jusqu'au moment du sacrifice, à 168 h. Femelles : concentration maximale après 8 h. Dans le plasma, la concentration maximale chez les deux sexes est atteinte en une heure. Il reste moins de 6 % de la radioactivité après 168 h (DEOU), moins de 4 % après 48 h de l'administration d'une faible dose orale répétée (FDOR) (2 mg/kg p.c./j). Distribution/organes cibles : concentration maximale (en ce qui a trait au poids des organes et non à la dose administrée) dans le foie, suivi des reins, des cellules adipeuses brunes et capsules adipeuses périrénales, de la thyroïde et de la glande surrénale. Métabolites : on a retrouvé 18 métabolites et le composé d'origine dans les excrétats. Les types de réaction étaient la désulfuration, l'hydroxylation oxydative de la fraction phényle et la conjugaison avec l'acide glucuronique. Dans les matières fécales, le composé d'origine était le plus courant, suivi du prothioconazole-desthio. Tous les autres : < 8 % de la DA. On n'a pas retrouvé le métabolite 1,2,4-triazole dans les matières fécales. Dans l'urine, le métabolite principal était le prothioconazole-*S*- ou -O-glucuronide, surtout excrété chez les femelles. On a retrouvé le 1,2,4-triazole en proportion de 0,8 – 2,3 % de la FDOU ou de la DEOU administrée.

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Toxicité aiguë – Prothioconazole			
Voie orale	99, 8 % m.a. Rat SPF Wistar 3/sexe 5 000 mg/kg Excipient : Cremophor EL 2 % Méthode de classification de toxicité aiguë (MCTA)	DL_{50} ≥ 6 200 mg/kg	Aucune mortalité Diarrhée ↓ motilité
Voie cutanée	98,8 % m.a. Rat SPF Wistar 5/sexe 2 000 mg/kg Excipient : eau	DL_{50} > 2 000 mg/kg	Aucune mortalité Légère perte de p.c. chez les femelles, surtout pendant la semaine (sem.) 1. Rougissement et formation de squames au site d'application

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Inhalation	98.8 % m.a. Rat SPF Wistar 5/sexe/dose 0 ou 4,99 mg/L Excipient : PEG400-éthanol	CL_{50} > 4,99 mg/L	Aucune mortalité ↓ gain en p.c. au j 3 Horripilation, pelage non toilette, bradypnée, respiration laborieuse, écoulement nasal, encroûtement rouge sur le museau et les narines, motilité réduite, ↓ température corporelle
Irritation oculaire	98.8 % m.a. Lapin himalayen 3 mâles 100 mg Lavage après 24 h	IMI = 0.67/110 à 1 h CMM = 0.22/110 à 24, 48 et 72 h	Irritation minime
Irritation cutanée	98.8 % m.a. Lapin himalayen 3 mâles 500 mg humidifiés, pendant 4 h Excipient : eau	Aucune irritation	Non irritant
Sensibilisation cutanée (test de Magnusson et Kligman)	98.8 % m.a. Cobaye Hsd Poc:DH 10 mâles (2 x 5: groupe témoin) 5 % induction par injection 25 % induction par timbre 12 % provocation par timbre	Réaction légère chez un animal sur 10	Pas de sensibilisation cutanée
Toxicité aiguë – Isomère asymétrique du prothioconazole			
Voie orale	98,7 % m.a. Rat SPF Wistar 3/sexe 2 000 mg/kg Excipient : Cremophor EL 2 % MCTA	DL_{50} > 2 000 mg/kg	Aucune mortalité
Toxicité aiguë – Prothioconazole méthyle			
Voie orale	98,3 % m.a. Rat SPF Wistar 3/sexe 2 000 mg/kg Excipient : Cremophor EL 2 % MCTA	DL_{50} > 2 000 mg/kg	Aucune mortalité

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Toxicité aiguë – Disulfure asymétrique du prothioconazole			
Voie orale	95,3 % m.a. Rat SPF Wistar 3/sexe 2 000 mg/kg Excipient : Cremophor EL 2 % MCTA	DL_{50} > 2 000 mg/kg	Aucune mortalité
TOXICITÉ AIGUË – Sel de potassium de l'acide sulfonique de prothioconazole			
Voie orale	99,1 % m.a. Rat SPF Wistar 3/sexe 200 mg/kg Excipient : eau déminéralisée Rat SPF Wistar 3 femelles 2 000 mg/kg MCTA	DL_{50} Mâles > 200 mg/kg Femelles > 300 < 500 mg/kg	**200 mg/kg** : aucune mortalité **2 000 mg/kg** : 3/3 femelles mortes, démarche non coordonnée et spasmodique, respiration laborieuse, fentes palpébrales rétrécies, ↓ motilité et réactivité, poumons légèrement affaissés, estomac glandulaire avec des zones rouge foncé, foie avec zones pâles, décolorées
Toxicité aiguë – Prothioconazole alpha hydroxy desthio			
Voie orale	98,5 % m.a. Rat SPF Wistar 3/sexe 2 000 mg/kg Excipient : Cremophor EL 2 % MCTA	DL_{50} > 2 000 mg/kg	Aucune mortalité, horripilation, ↓ motilité et réactivité, démarche non coordonnée, respiration laborieuse, fentes palpébrales rétrécies chez les mâles
Toxicité aiguë – Prothioconazole alpha acétoxy desthio			
Voie orale	99,3 % m.a. Rat SPF Wistar 3/sexe 2 000 mg/kg Excipient : Cremophor EL 2 % MCTA	DL_{50} > 2 000 mg/kg	Aucune mortalité, horripilation, ↓ motilité et réactivité, démarche non coordonnée, respiration laborieuse, fentes palpébrales rétrécies chez les mâles

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Toxicité aiguë – Prothioconazole benzylpropyldiol			
Voie orale	98,4 % m.a. Rat SPF Wistar 3/sexe 2 000 mg/kg Excipient aqueux CMC 0,5 % MCTA	DL_{50} > 2 000 mg/kg	Aucune mortalité, salivation chez les femelles
Toxicité aiguë – Prothioconazole triazolinone			
Voie orale	99,9 % m.a. Rat SPF Wistar 3/sexe 2 000 mg/kg Excipient : Cremophor EL 2 % MCTA	DL_{50} > 2 000 mg/kg	1 mâle mort, ↓ motilité et réactivité, démarche non coordonnée, respiration laborieuse, position latérale et/ou abdominale chez les mâles, démarche spasmodique et temporairement rampante, ↑ salivation, fentes palpébrales rétrécies chez les femelles
Toxicité aiguë – Prothioconazole deschloro			
Voie orale	96,8 % m.a. Rat SPF Wistar 6 femelles 2 000 mg/kg Excipient : Cremophor EL 2 % MCTA	DL_{50} > 2 000 mg/kg	Aucune mortalité
Sensibilisation cutanée (Test de Magnusson et Kligman)	96,8 % m.a. Cobaye Crl:HA 20 femelles (10 témoins) 2,5 % induction par injection 50 % induction par timbre 50 % provocation par timbre	Réaction positive chez 10/20 animaux	Sensibilisant potentiel

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Toxicité aiguë – Formulation prothioconazole 480 SC et Proline 480 SC			
Voie orale	40,6 % m.a. Rat Wistar femelles 175, 550, 2 000 et 5 000 mg/kg Méthode des charges croissantes et décroissantes (*up-and-down method*)	DL_{50} > a 2 000 mais < à 5 000 mg/kg	**175 mg/kg** : 0/1 mort **550 mg/kg** : 0/1 mort **2 000 mg/kg** : 0/3 mort **5 000 mg/kg** : 3/3 morts **2 000 et 5 000** : Matières fécales diarrhéiques, tache verdâtre dans la région périanale, ↓ activité, prostration, respiration laborieuse, régions périanale et uro-génitale humides et tachées de jaune, alopécie, lacération des pattes arrières
Voie cutanée	40,6 % m.a. Rat Wistar 5/sexe 5 000 mg/kg	DL_{50} > a 5 000 mg/kg	Aucune mortalité Région uro-génitale humide et tachée de jaune, tache rouge sur le museau, lésion rouge sur l'abdomen, pelage éclairci près des griffes de la patte avant droite
Inhalation	40,6 % m.a. Rat Wistar 5/sexe 0,852 mg/L	CL_{50} > à 0,852 mg/L	Aucune mortalité Horripilation, respiration laborieuse, hypothermie, diminution du p.c. comparativement aux témoins Légère toxicité aiguë
Irritation oculaire	40,6 % m.a. Lapin NZB 3 sujets 0,1 ml, non rincé	Pas d'irritation	Non irritant
Irritation cutanée	40,6 % m.a. Lapin NZB 3 sujets 0,5 ml, pendant 4 h	IMI = 0,67/8, 1h CMM = 0,2/8, 24 –72 h	Légèrement irritant
Sensibilisation cutanée (maximalisation)	40,6 % m.a. Cobaye 20 sujets (10 témoins) 5 % induction par injection 100 % induction avec timbre 50 % provocation avec timbre	Aucune réaction	Pas de sensibilisation cutanée

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Toxicité à court terme – Prothioconazole			
Voie cutanée, 28 j	Rat HsdCpb:WU 10/sexe/dose 0, 100, 300, ou 1 000 mg/kg p.c./j, 6 h/j, 5 j/sem.	DSENO = 1 000 mg/kg/p.c./j DMENO non déterminée	**1 000 mg/kg/p.c./j** Aucun effet
Régime alimentaire, 28 j Détermination de la plage de toxicité	Rat Wistar 5/sexe/dose 0, 400, 2 000, 10 000 ppm (0; 18,6/18,8; 145,7/151,0; 951,7/1 032,5 mg/kg p.c./j), le régime contenait 1 % d'huile d'arachide	Aucune DSENO ou DMENO établie pour les études de détermination de la plage de toxicité	**≥ 18,6/18,8 mg/kg/p.c./j** ↓ ALD chez les mâles ↑ EH chez les mâles **≥ 145,7/151,0 mg/kg/p.c./j** ↑ PHoA ↑ GST, UDPGT **951,7/1 032,5 mg/kg/p.c./j** ↓ p.c. chez les mâles ↓ gain en p.c. ↓ CA chez les mâles ↑ CE ↑ tubules basophiles ↑ dilatation des tubules ↓ volume d'urine ↑ urée ↑ ALT ↓ EROD ↑ ECOD chez les mâles ↓ ALD chez les femelles ↑ cholestérol ↑ poids absolu et relatif du foie chez les femelles ↓ T4 chez les femelles (↓ 41 %) ↑ TSH chez les femelles (↑ 114 %) Reins pâles, marbrés et de couleur altérée chez les mâles
Régime alimentaire, 28 j Étude complémentaire pour évaluer la méthode de dosage	Rat Wistar 5/sexe/dose 0, 10 000 ppm tel quel dans le régime ou stabilisé avec de la silice 1 000 mg/kg p.c./j par gavage (régime équivalant à 1 078/850 mg/kg/j pour la dose stabilisée et 1 038/1 067 tel quel), le régime contenait 1 % d'huile d'arachide	Sans objet Concentrations plasmatiques **Régime tel quel** 25,0 – 49,6 nmole/ml **Stabilisé avec de la silice** 11,0 – 19,6 nmole/ml **Gavage** 66,3 – 108,3 nmole/ml	**Tel quel** Horripilation ↓ p.c., gain en p.c. ↑ CE ↑ poids absolu et relatif du foie avec histopathologie chez les femelles Changements cytoplasmiques dans le foie chez les femelles ↑ tubules basophiles ↑ ECOD chez les mâles ↑ ALD chez les mâles ↑ EH ↑ GST **Stabilisé avec de la silice**

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
			↓ gain en p.c. chez les femelles ↑ CA ↑ poids absolu du foie chez les mâles Changements cytoplasmiques dans le foie chez les mâles ↑ tubules basophiles chez les femelles ↑ ECOD chez les mâles ↑ EH ↑ GST chez les mâles, UDPGT chez les mâles **Gavage** ↓ gain en p.c. chez les mâles ↑ poids absolu et relatif du foie avec effets cliniques sur les paramètres chimiques chez les femelles Changements cytoplasmiques dans le foie ↓ poids absolu et relatif des reins avec tubules basophiles chez les mâles ↑ ECOD chez les mâles ↑ EH ↑ GST, UDPGT Concentrations plasmatiques les plus élevées du composé d'origine et du desthio de tous les groupes
Gavage, 14 sem.	Souris CD-1 10/sexe/dose 0, 25, 100, 400 mg/kg p.c./j, tylose à 0,5 %	DSENO = 25 mg/kg/p.c./j DMENO = 100 mg/kg/p.c./j	≥ **100 mg/kg/p.c./j** ↑ cholestérol chez les femelles ↑ poids du foie ↑ incidence d'hypertrophie des hépatocytes et changements cytoplasmiques ↑ P450 ↑ ECOD, EROD, ALD ↑ GST chez les femelles **400 mg/kg/p.c./j** ↑ SGOT chez les mâles ↓ albumine chez les mâles ↑ cholestérol chez les femelles ↑ UDPGT chez les femelles ↑ incidence de formation de lobules dans le foie chez les mâles ↑ conjugaison des enzymes du foie ↑ vacuolisation et nécrose en foyer dans le foie chez les mâles ↑ changement lipidique périportal et vacuolisation chez les femelles

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Gavage, 14 sem.	Rat Wistar 10/sexe/dose 0, 20, 100, 500 mg/kg p.c./j; aussi groupes soumis à une récupération pendant 5 sem. 10/sexe/dose 0, 500 mg/kg p.c./j; aussi essais immunotoxicologiques pendant 4 sem. 0, 20, 100, 500 mg/kg p.c./j, tylose à 0,5 % Effets immunotoxiques combinés au groupe de dose régulière aux fins des commentaires dans la colonne de droite CA et p.c. des animaux témoins à la fin de l'étude : p.c. = 380 g CA = 20,9 g/j	DSENO = 100 mg/kg/p.c./j DMENO = 500 mg/kg/p.c./j Considéré comme non immunotoxique, mais en fonction d'une étude dans laquelle les BPL n'ont pas été respectées	≥ **20 mg/kg/p.c./j** ↓ aldrine époxydase chez les mâles ≥ **100 mg/kg/p.c./j** ↑ incidence de nécrose de cellules individuelles dans le foie chez les mâles **500 mg/kg/p.c./j – sacrifice après 14 sem.** Euthanasie d'une femelle avec langue gonflée, tubules basophiles dans les reins et vessie dilatée ↑ CE ↑ cholestérol ↓ triglycérides chez les mâles ↑ époxyde hydrolase ↑ 7-éthoxycoumarin dééthylase chez les mâles ↓ 7-éthoxycoumarin dééthylase chez les femelles ↑ UDP-glucuronyltransférase chez les mâles ↓ α, ↑ β hydroxylation de la testostérone chez les mâles et les femelles ↓ volume d'urine ↑ protéines dans l'urine ↑ poids absolu et relatif du foie chez les femelles ↓ poids absolu et relatif de la rate chez les mâles ↑ incidence d'hypertrophie hépatocellulaire et de changements cytoplasmique ↑ congestion hépatique chez les mâles ↑ gravité des tubules basophiles du cortex rénal chez les mâles **500 mg/kg/p.c./j avec récupération** ↓ cholestérol ↓ triglycérides chez les femelles ↓ volume d'urine ↓ protéines dans l'urine chez les mâles
Gavage, 90 j	Chien beagle 48 animaux (4/sexe/dose) (0,5 % méthyle cellulose avec 0,4 % Tween 80 dans de l'eau désionisée) 5 j/sem. 0, 25, 100 ou 300 mg/kg	DSENO = 25 mg/kg/p.c./j DMENO = 100 mg/kg/p.c./j	≥ **100 mg/kg/p.c./j** ↑ ALT, PHoA, GGT ↑ fibrose interstitielle chronique en plusieurs foyers avec régénération tubulaire associée et infiltration minime de cellules inflammatoires dans les reins (pas complètement réversible, bien que la réversibilité n'ait été vérifiée qu'à 300 mg/kg/j)

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
	p.c./j) avec un groupe de récupération ayant reçu 300 mg/kg/j (période de récupération de 8 sem.)		**300 mg/kg/p.c./j** ↓ gain en p.c. (mâles du groupe principal ↓ 37 %, mâles du groupe de récupération ↓ 19 %; femelles du groupe de récupération ↓ 16 %) ↓ T4, TSH ↑ dégénérescence des tubules rénaux proximaux chez les mâles ↑ poids relatif du foie, des reins et du thymus chez les femelles Kystes à la surface des reins
Gavage, 12 mois	Chiens beagle 4/sexe/dose (0,5 % méthyl cellulose avec 0.4 % de Tween 80 dans de l'eau désionisée) 0, 5, 40, 125 mg/kg p.c./j	DSENO = 5 mg/kg/p.c./j DMENO = 40 mg/kg/p.c./j	**≥ 5 mg/kg/p.c./j** ↑ PHoA chez les femelles ↑ P450 chez les femelles ↓ ALT chez les mâles ↓ calcium dans l'urine ↑ poids absolu et relatif de la rate chez les femelles **≥ 40 mg/kg/p.c./j** ↑ PHoA chez les mâles ↓ T3, T4 ↑ *O*-déméthylase chez les mâles Inflammation chronique et pigmentation des reins chez les mâles Cristaux dans les reins chez les femelles Pigmentation de la rate chez les femelles **125 mg/kg/p.c./j** ↓ gain en p.c. chez les mâles ↓ p.c. (↓ 21 %), gain en p.c.(↓ 42 %), CA (↓ 47 %) chez les femelles, ↓ p.c. (↓ 14 %) chez les mâles ↑ poids absolu et relatif du foie ↑ poids relatif des reins chez les femelles Hématopoïèse extramédullaire chez les femelles ↑ volume d'urine ↑ quantité de sang dans l'urine chez les mâles Cristaux dans les reins et minéralisation chez les mâles Inflammation chronique et fibrose des reins chez les femelles ↑ pigmentation du foie Plaques sidérofibreuses dans la rate chez les femelles
Toxicité à court terme – Sel de potassium de l'acide sulfonique de prothioconazole			
Régime alimentaire,	Rat Wistar 10/sexe/dose	DSENO = 34,3 mg/kg/p.c./j	**135,9/163,0 mg/kg/p.c./j** Une femelle moribonde sacrifiée,

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
13 sem. Sel de potassium de l'acide sulfonique de prothioconazole	0, 30, 125, 500. 2 000 ppm (0; 2,1/2,6; 8,7/9,7; 34,3/40.4; 135,9/163,0 mg/kg p.c./j), régime contenant 1 % d'huile d'arachide	DMENO = 135,9 mg/kg/p.c./j	quelques zones du cerveau de couleur rouge foncé et reins tachetés. Hyperplasie cellulaire transitionnelle dans la vessie des mâles, un sujet manifestant une hyperplasie de niveau 3 et un patron naissant de croissance papillaire ↑ incidence et gravité des kystes ovariens ↓ corps jaunes Dégénérescence de l'épithélium germinal en foyer dans les testicules (1, 0, 0, 0, 3) sans autre observation connexe ↑ proestrus vaginal
Toxicité chronique et oncogénicité – Prothioconazole			
Gavage, 53 sem., BOF	Rat Wistar 20/sexe/dose (solution aqueuse de tylose à 0,5 %) 0, 5, 50, 750 mg/kg p.c./j BOF aux sem. 27 et 52 sur 10 rats/dose	DSENO = 50 mg/kg p.c./j DMENO = 750 mg/kg p.c./j Résultats négatifs des BOF	**750 mg/kg p.c./j** ↓ p. c. (↓ 8 –15 % chez les mâles, ↓ 7 –14 % chez les femelles), gain en p.c. (↓ 21 % chez les mâles, ↓ 23 % chez les femelles) ↑ salivation ↑ CE ↑ excrétion urinaire ↓ hémoglobine ↑ des comptes de thrombocytes et de leucocytes ↓ T4 ↑ PHoA, bilirubine, cholestérol, triglycérides ↓ protéines et glucose du plasma ↑ poids du foie avec aspect granulaire du cytoplasme hépatocellulaire ↑ urée et créatinine du plasma ↓ pH de l'urine Cristalloïdes brun jaune dans le sédiment urinaire ↑ poids relatif des reins Surface des reins rugueuse ↑ gravité de la néphropathie progressive chronique ↑ incidence d'hyperplasie urothéliale simple dans la vessie avec infiltration inflammatoire minime en foyer

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Gavage, 2 ans Étude limitée (mortalité élevée à la fin de l'étude - satisfait aux critères de l'EPA avec survie de 50 % au 18e mois et survie de 25 % au 24e mois, autopsie possible chez tous les animaux (y compris décès intercurrents)	Rat Wistar Hsd Cpb:WU 50/sexe/dose (solution aqueuse de tylose 0,5 %) 0, 5, 50 ou 750/500/625 mg/kg p.c./j (la dose supérieure a été réduite de 750 mg/kg p.c./j à 500 mg/kg p.c./j pour les mâles à la sem. 84 et à 625 mg/kg p.c./j pour les femelles à la sem. 56)	DSENO = 50 mg/kg p.c./j pour les deux sexes DMENO = 500 mg/kg/p.c./j Pas de signe de cancérogénicité	**50 mg/kg/p.c./j** ↑ hypertrophie/changements cytoplasmiques dans le foie chez les mâles ↑ excrétion urinaire ↑ plaquettes, sem. 104, chez les mâles (↑ 20 %) **750/500/625 mg/kg/p.c./j** ↑ mortalité (38, 36, 34 et 74 % chez les mâles et 46, 36, 30 et 46 % chez les femelles à la fin de l'étude) ↑ émaciation, mauvais état général, excrétion urinaire avant la réduction de dose ↓ p.c. (20 % chez les mâles, 12 % chez les femelles) et gain en p.c. (29 % chez les mâles, 20 % chez les femelles) ↑ CA et CE ↑ neutrophiles, thrombocytes chez les mâles, leucocytes, monocytes chez les mâles, lymphocytes chez les femelles ↓ érythrocytes chez les mâles, Hb chez les mâles, Hct chez les mâles ↑ PHoA, créatinine chez les mâles, urée chez les mâles ↑ volume d'urine ↓ pH de l'urine chez les mâles ↓ protéines dans l'urine pendant les 18 premiers mois, puis augmentation chez les mâles Cristalloïdes brun jaune dans le sédiment urinaire ↑ poids du foie et des reins ↑ hypertrophie et foyers de cellules claires ou éosinophiles dans le foie ↑ néphropathie progressive chronique ↑ hyperplasie cellulaire transitionnelle dans la vessie ↓ T4

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Gavage, 80 sem.	Souris Crl:CD-1 (ICR)BR 60/sexe/dose (solution aqueuse de tylose à 0,5 %) 0, 10, 70 ou 500 mg/kg p.c./j	DSENO = 10 mg/kg/p.c./j DMENO = 70 mg/kg/p.c./j Pas de signe de cancérogénicité	**≥ 70 mg/kg/p.c./j** ↓ gain en p.c. (↓ 26 % chez les mâles, ↓ 22 % chez les femelles) ↑ poids absolu (12 – 25 % chez les mâles) et relatif du foie (16 – 39 % chez les mâles, 10 – 39 % chez les femelles) ↑ lobulation distincte dans le foie chez les mâles ↑ fluide dans la cavité corporelle chez les femelles (signification toxicologique inconnue). ↑ hypertrophie centrolobulaire chez les mâles ↑ dégénérescence/régénération tubulaire dans les reins chez les mâles **500 mg/kg/p.c./j** ↓ p.c. (5 – 10 % chez les mâles, 4 – 13 % chez les femelles), ↓ gain en p.c. ↓ poids absolu et relatif des reins chez les mâles ↓ poids absolu des reins chez les femelles ↑ poids absolu du foie (21 % chez les femelles) ↓ poids de l'utérus, ↓ incidence des changements de consistance dans l'utérus ↓ poids absolu des ovaires ↑ altération de la couleur des reins et changements à leur surface ↑ fluide dans la cavité corporelle chez les mâles (signification toxicologique inconnue) ↓ altération de la couleur des vésicules séminales et ↑ inflammation des vésicules séminales chez les mâles (signification toxicologique inconnue) ↑ hypertrophie centrolobulaire chez les femelles ↑ dégénérescence/régénération tubulaire dans les reins chez les femelles ↑ dégénérescence tubulaire subcapsulaire avec fibrose interstitielle dans les reins Lobulation du foie chez les mâles

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement – Prothioconazole			
Étude de la toxicité sur le plan de la reproduction sur plusieurs générations; gavage	Rat Wistar 30/sexe/dose 0, 10, 100, 750 mg/kg p.c./j (méthylcellulose à 0,5 % et Tween 80 à 0,4 %)	**Toxicité pour les parents** DSENO = 100 mg/kg/p.c./j DMENO = 750 mg/kg/p.c./j **Toxicité pour les petits** DSENO = 100 mg/kg/p.c./j DMENO = 750 mg/kg/p.c./j **Toxicité sur le plan de la reproduction** DSENO = 100 mg/kg/p.c./j DMENO = 750 mg/kg/p.c./j	≥ **100 mg/kg/p.c./j** **Effets chez les adultes de la génération parentale P** ↑ poids relatif des vésicules séminales (↑ 14 – 15 %) ↓ poids absolu et relatif du thymus chez les femelles (↓ 28, 29 % réaction) ↓ p.c. chez les mâles, avant l'accouplement (↓ 6 – 8 %) **750 mg/kg/p.c./j** **Effets chez les adultes de la génération parentale P** ↓ efficacité alimentaire, ↓ p.c./gain en p.c. ↑ CA chez les mâles ↑ poids absolu du foie ↑ poids relatif des reins chez les mâles Néphrose corticale en plusieurs foyers chez les mâles Hépatocytomégalie chez les mâles **Effets sur le plan de la reproduction** ↓ nombre de cycles œstraux ↑ durée du cycle œstral ↓ corps jaunes (↓ 42 %) ↓ follicules pré-antraux (↓ 22 %, non significatif sur le plan statistique) **Effets chez les adultes de la génération F_1** ↓ p.c., gain en p.c. chez les mâles ↑ poids relatif du foie Hépatocytomégalie ↑ poids relatif des reins chez les mâles Néphrose corticale en plusieurs foyers chez les mâles **Effets sur le plan de la reproduction** ↓ nombre de cycles œstraux ↑ relative de l'épididyme, de la prostate, de l'épicauda, pas d'histopathologie (signification inconnue) ↑ délai avant insémination ↓ corps jaunes (↓ 21 %, non significatif sur le plan statistique) ↑ follicule pré-antraux (↑ 30 %) **Effets chez les petits de la F_1** ↑ jours pour la séparation du prépuce (non mesuré chez la F_2)

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
			Petits des deux sexes de chaque génération ↓ p.c.
Toxicité sur le plan du développement, gavage	Rat Wistar Hsd Cpb:WU SPF 26 femelles/dose (suspension de carboxyméthylcellulose de 0,5 % dans de l'eau déminéralisée) 0, 80, 500, 1 000 mg/kg p.c./j JG 6 à 19	**Toxicité pour la mère** DSENO = 80 mg/kg/p.c./j DMENO = 500 mg/kg/p.c./j **Toxicité sur le plan du développement** DSENO = 80 mg/kg/p.c./j DMENO = 500 mg/kg/p.c./j Tératogène à des doses non toxiques pour les mères	**Effets chez les mères** **≥ 500 mg/kg/p.c./j** ↑ miction/CE (pas d'examen histopathologique des reins) ↓ gain en p.c. (rectifié ↓ 21 – 31 %) ↓ T4 **1 000 mg/kg/p.c./j** Perte de p.c. des jours 6 à 8 ↓ CA ↑ ALT, PHoA ↓ triglycérides ↑ poids absolu et relatif du foie, légère Nécrose en foyer (0, 1, 1, 2) **Effets sur le plan du développement** **≥ 500 mg/kg/p.c./j** Doigts, orteils, sternèbres, os pubien incomplets ou non ossifiés Dysplasie de l'os pubien (0, 0, 1, 1) 14e côte gauche punctiforme par portée **1 000 mg/kg/p.c./j** Microphthalmie ↓ poids fœtaux Dilatation du bassinet du rein 14e côte punctiforme des deux côtés
Toxicité sur le plan du développement, voie cutanée Étude complémentaire de la dose limite	Rat Wistar 29 – 30 femelles/groupe (6 h/j) 1 000 mg m.a./kg p.c./j (dose limite) de formulation CE 250 (250 mg m.a./kg p.c./j), formulation diluée 1:3 CE 250 (62,5 mg m.a./kg p.c./j) JG 6 à 19	**Toxicité pour la mère** DSENO = 1 000 mg/kg/p.c./j (dose maximale d'essai [DEM]) DMENO non déterminée **Toxicité sur le plan du développement** DSENO = 1 000 mg/kg/p.c./j (DEM) DMENO non déterminée	**Effets chez les mères** ↑ pertes postimplantation (comparativement à des témoins concurrents) mais la moyenne/animal n'était que légèrement plus élevée en considération de l'écart-type. **Effets sur le plan du développement** ↑ pertes postimplantation (comparativement à des témoins concurrents) mais la moyenne/animal n'était que légèrement plus élevée en considération de l'écart-type.
Toxicité sur le plan du	Rat Wistar Hanovre 25 femelles/groupe	**Toxicité pour la mère**	**Effets chez les mères** **750 mg/kg/p.c./j**

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
développement Fournie après la première évaluation du risque	(suspension de carboxyméthylcellulose de 0,5 % dans de l'eau déminéralisée) JG 6 à 20	DSENO = 80 mg/kg/p.c./j DMENO = 750 mg/kg/p.c./j **Toxicité sur le plan du développement** DSENO = 80 mg/kg/p.c./j DMENO = 750 mg/kg/p.c./j	↓ gain en p.c. et de la CA ↑ CE **Effets sur le plan du développement 750 mg/kg/p.c./j** ↑ côtes surnuméraires rudimentaires
Toxicité sur le plan du développement, gavage	Lapin chinchilla 24 femelles/dose 0, 10, 30, 80, 350 mg/kg p.c./j 6 et 7 femelles ajoutées aux groupes de 10 et 80 mg/kg p.c./j respectivement, à cause du taux de gestation insuffisant	**Toxicité pour la mère** DSENO = 80 mg/kg/p.c./j DMENO = 350 mg/kg/p.c./j **Toxicité sur le plan du développement** DSENO = 80 mg/kg/p.c./j DMENO = 350 mg/kg/p.c./j Non tératogène	**Effets chez les mères 350 mg/kg/p.c./j** ↑ résorptions totales (2, 1, 1, 0, 3) ↑ avortements (excluant résorptions) (0, 0, 0, 0, 3) ↓ CA ↓ gain en p.c. ↑ pertes postimplantation ↓ fœtus vivants/mère ↓ poids du placenta (légère) **Effets sur le plan du développement 350 mg/kg/p.c./j** ↓ p.c. ↑ résorptions totales (2, 1, 1, 0, 3)
Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement – Prothioconazole deschloro			
Toxicité sur le plan du développement, gavage Étude complémentaire	Rat Wistar 8 femelles/dose (solution aqueuse de carboxy méthylcellulose à 0,5 %) 0, 40, 200 ou 1 000 mg/kg p.c./j JG 6 - 19	Sans objet	**Effets sur la mère 200 mg/kg/p.c./j** ↓ nombre total de fœtus vivants **≥ 200 mg/kg/p.c./j** ↓ gain en p.c. (↓ globale 13 – 18 %, corrigée à ↓ 34 – 37 %) **1 000 mg/kg/p.c./j** ↑ miction, CE (moments de début et persistance variés) Taches blanches sur deux placentas de la même mère (signification toxicologique inconnue)

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
			Effets sur le plan du développement **1 000 mg/kg/p.c./j** ↑ légère dilatation du bassinet du rein et dilatation de l'uretère ↑ retard d'ossification des os du crâne et côtes ondulées ↑ 14e côtes et du corps vertébral ↑ macroglossie (2 fœtus/1 mère)
Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement – Sel de potassium de l'acide sulfonique de prothioconazole			
Toxicité sur le plan du développement, gavage	Rat WIST Hanlbm: (SPF) 25 femelles/dose (excipient d'eau bidistillée) 0, 30, 150 ou 750 mg/kg p.c./j JG 6 – 20	**Toxicité pour la mère** DSENO = 150 mg/kg/p.c./j DMENO = 750 mg/kg/p.c./j **Toxicité sur le plan du développement** DSENO < 150 mg/kg/p.c./j DMENO = 750 mg/kg/p.c./j	**Effets sur les mères** **750 mg/kg/p.c./j** ↑ mortalités (mort de 6femelles en gestation, et de 1 femelle non gravide) ↓ gain en p.c. (↓ 34 %), ↓ gain en p.c. corrigé (-3,5 % contre 8,8 % chez les témoins) ↓ CA (↓ 16 %) 3 mères ont eu des pertes totales postimplantation (à cause d'une forte toxicité pour les mères) **Effets sur le plan du développement** **750 mg/kg/p.c./j** ↓ poids des fœtus (4,8, 4,9, 4,9, 4,2 g)
Toxicité sur le plan du développement, gavage Étude complémentaire – examen superficiel effectué	Rat WIST Hanlbm: (SPF) 7 femelles/dose (excipient d'eau bidistillée) 0, 30, 100, 500 ou 1 000 mg/kg p.c./j JG 6 – 20	Sans objet	**Effets sur les mères** **1 000 mg/kg/p.c./j** Mères trouvées mortes ou tuées entre les jours 10 et 12 (à cause de la toxicité systémique) Fourrure ébouriffée et/ou sédation ↓ CA **Effets sur le développement** Aucune différence attribuable au traitement

ÉTUDE	ESPÈCES et SOUCHES ou TYPES DE CELLULES et CONCENTRATIONS OU DOSES	RÉSULTATS
Génotoxicité – Prothioconazole et ses métabolites		
Mutations géniques chez les bactéries	Souches de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 et TA 1537 16 – 5 000 µg/plaque (incorporation à la gélose) ou 1,6 – 500 µg/plaque (préincubation); avec et sans activation	Négatifs
Mutations géniques chez les bactéries Prothioconazole deschloro	Souches de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 et TA 1537 16 – 5 000 µg/plaque (incorporation à la gélose) ou 5 – 1 581 µg/plaque (préincubation); avec et sans activation	Négatifs
Mutations géniques chez les bactéries Prothioconazole alpha acétoxy desthio	Souches de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 et TA 1537 16 – 5 000 µg/plaque (incorporation à la gélose et préincubation); avec et sans activation	Négatifs
Mutations géniques chez les bactéries Sel de potassium de l'acide sulfonique de prothioconazole	Souches de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 et TA 1537 16 – 5 000 µg/plaque (incorporation à la gélose et préincubation); avec et sans activation	Négatifs Résultats jugés inacceptables à cause du nombre de révertants spontanés chez le témoin TA 100.
Mutations géniques chez les bactéries Prothioconazole benzylpropyldiol	Souches de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 et TA 1537 16 – 5 000 µg/plaque (incorporation à la gélose) ou 4 – 256 µg/plaque (préincubation); avec et sans activation	Négatifs
Mutations géniques chez les bactéries Prothioconazole méthyle	Souches de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 et TA 1537 16 – 5 000 µg/plaque (incorporation à la gélose) ou 16 – 512 µg/plaque (préincubation); avec et sans activation	Négatifs
Mutations géniques chez les bactéries Isomère asymétrique du prothioconazole	Souches de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 et TA 1537 16 – 5 000 µg/plaque (incorporation à la gélose et préincubation); avec et sans activation	Négatifs

ÉTUDE	ESPÈCES et SOUCHES ou TYPES DE CELLULES et CONCENTRATIONS OU DOSES	RÉSULTATS
Mutations géniques chez les bactéries Disulfure asymétrique de prothioconazole	Souches de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 et TA 1537 16 – 5 000 µg/plaque (incorporation à la gélose et préincubation); avec et sans activation	Négatifs
Mutations géniques chez les bactéries Prothioconazole alpha hydroxy desthio	Souches de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 et TA 1537 16 – 5 000 µg/plaque (incorporation à la gélose et préincubation); avec et sans activation	Négatifs
Mutations géniques chez les bactéries Prothioconazole triazolinone	Souches de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 et TA 1537 16 – 5 000 µg/plaque (incorporation à la gélose) ou 1,6 – 500 µg/plaque (préincubation); avec et sans activation	Négatifs
Mutations géniques dans des cellules de mammifères *in vitro*	Cellules V79 de poumon de hamster chinois (locus HGPRT) 25 – 175 µg/ml, puis 5 – 150 µg/plaque -S9 75 – 200 µg/ml avec activation +S9	Négatifs
Synthèse d'ADN non programmée *in vivo*	Hépatocytes primaires de rat (rats mâles clrSD) 2 500 ou 5 000 mg/kg (dose unique par voie orale; cultures primaires évaluées pour la synthèse d'ADN non prévue 4 et 16 h après l'administration de la dose)	Négatifs
Synthèse d'ADN non programmée *in vitro*	Hépatocytes primaires de rat (rats mâles clrSD) 1,0 – 40 µg/ml (premier test, 16 – 24 h) 0,5 – 20 µg/ml (deuxième test, 16 – 24 h)	Résultats équivoques, mais négatifs *in vivo*
Aberrations chromosomiques *in vitro*	Cellules V79 de poumon de hamster chinois 75 – 150 µg/ml ± S9 pendant 18 et 30 h puis collecte	Positifs, mais considérés comme secondaires à la cytotoxicité
Aberrations chromosomiques *in vitro* Prothioconazole deschloro	Cellules d'ovaire de hamster chinois 60 – 300 µg/ml ± S9 pendant 18 h (aussi 180 – 300 pendant 30 h) En plus, 12 – 60 µg/ml pendant 18 h -S9	Négatifs
Test du micronoyau *in vivo*	Souris Hsd/Win:NMRI Mâles et femelles 250 mg/kg (dose unique intrapéritonéale; collecte de moelle osseuse 16, 24 et 48 h après l'administration)	Négatifs

ÉTUDE	ESPÈCES et SOUCHES ou TYPES DE CELLULES et CONCENTRATIONS OU DOSES		RÉSULTATS
Test du micronoyau *in vivo*	Souris Hsd/Win:NMRI Mâles 50, 100, 200 mg/kg (deux doses intrapéritonéales, séparées de 24 h; collecte de moelle osseuse 24 h après l'administration)		Négatifs
Études spéciales – Prothioconazole			
Inhibition des mono-oxygénases dépendant du cytochrome p-450 dans les microsomes du foie Étude non conforme aux lignes directrices	Administration des doses à des microsomes hépatiques de souris et de rats *in vitro*		Étude non acceptable; on n'a pu tirer de conclusions à cause de multiples lacunes
Interactions avec les réactions catalysées par la thyroïde peroxydase *(in vitro)* Non conforme aux lignes directrices	Microsomes de la thyroïde du porc Pureté du prothioconazole non précisée Composés de référence : ETU, PTU, 3-mercapto-1,2,4-triazole (une fraction alcaline thio-urée du prothioconazole) et JAU 6953 (un dérivé apparenté à la thio-urée)	Sans objet	L'oxydation du guaiacol catalysée par la peroxydase thyroïdienne a été inhibée par les composés testés. Le 3-mercapto-1,2,4-triazole a obtenu la plus faible valeur de CI_{50} (soit la plus faible concentration requise pour inhiber 50 % de la réaction); suivi du PTU, du prothioconazole, du JAU 6953 (indication initiale que la peroxydase thyroïdienne pourrait être inhibée de façon irréversible). Selon la dose, le PTU, l'ETU, le prothioconazole, le JAU 6953 et le 3-mercapto-1,2,4-triazole ont temporairement empêché la formation d'iodine catalysée par la peroxydase thyroïdienne. Après coup, la formation d'iode a repris et son taux était semblable à celui des témoins. Le 3-mercapto-1,2,4-triazole empêchait la reprise de la formation d'iode plus longtemps que les autres composés.

ÉTUDE	ESPÈCES et SOUCHES ou TYPES DE CELLULES et CONCENTRATIONS OU DOSES		RÉSULTATS
Méthode des plages d'hémolyse; gavage Résultats du témoin positif non fournis	Souris CRL:CDI(ICR) 8/sexe/dose (solution aqueuse de tylose à 0,5 %) 0, 25, 100, 400 mg/kg	Étude complémentaire; poids du thymus, viabilité des cellules de la rate et activité des cellules formant des plages d'hémolyse par rate et sécrétant des IgM non évalués Pas de signe d'immunosuppression	**25 mg/kg p.c. /j** ↓ nombre de cellules de rate chez les mâles **400 mg/kg p.c./j** Horripilation chez les mâles ↑ cellules formant des plages d'hémolyse chez les mâles (↑ 125 %); les auteurs de l'étude ont attribué cela au stress
Détermination de l'activité enzymatique et de la concentration du composé d'origine dans le foie et les reins de chiens dans le cadre de l'étude de toxicité subchronique par gavage Non conforme aux lignes directrices	Chiens beagle 4/sexe/dose 0, 25, 100, 300 mg/kg p.c./j Gavage pendant 13 sem. Groupes de récupération : doses de 0 et 300 mg/kg p.c./j pendant 13 sem. puis 4 sem. de récupération	Étude complémentaire à une étude antérieure sur la toxicité subchronique	Aucun changement de l'activité enzymatique de phase 1 ou II chez les mâles; il y a seulement eu augmentation de l'époxyde hydrolase dans le foie chez les femelles à 100 et 300 mg/kg/j, réversible après récupération. Chez les mâles, il y a eu diminution de l'époxyde hydrolase dans les reins à 300 mg/kg/j, mais cela était également réversible. Dans le foie, la concentration du composé d'origine tissulaire comparativement à celle du desthio était de 10:1. Dans les reins, le prothioconazole-desthio n'était pas détectable. En général, les concentrations dans les tissus étaient environ 3× plus élevées chez les femelles que chez les mâles.
Neurotoxicité aiguë, gavage	Rat Wistar (Crl:WI(HAN)BR 12/sexe (méthylcellulose à 0,5 %/Tween 80 à 0,4 %) 0 (excipient), 200, 750, ou 2 000 mg/kg p.c.	DSENO = 200/750 mg/kg/p.c./j (mâles/femelles) DMENO = 750/2 000 mg/kg/p.c./j (mâles/femelles)	≥ **750 mg/kg/p.c./j** ↓ activité motrice (↓ 29 – 32 % chez les mâles) et locomotrice (↓ 33 – 39 %) au jour 0 ↑ taches brunes périanales aux jours 1 à 5 (3/12, 7/12, 11/12, 12/12 mâles, 0/12, 0/12, 8/12, 11/12 femelles) (non nocif seul) **2 000 mg/kg/p.c./j** ↓ activité motrice (↓ 45 % chez les femelles) et locomotrice (↓ 43 % chez les femelles) au jour 0

ÉTUDE	ESPÈCES et SOUCHES ou TYPES DE CELLULES et CONCENTRATIONS OU DOSES		RÉSULTATS
Neurotoxicité subchronique. gavage	Rat Wistar (Crl:WI(HAN)BR) 12/sexe/groupe cinq j/sem. (méthylcellulose à 0,5 %/Tween 80 à 0,4 % dans de l'eau désionisée) 0, 100, 500 ou 1 000 mg/kg p.c./j (déterminée analytiquement 0, 98, 505 et 1 030 mg/kg/j)	DSENO = 500 mg/kg/p.c./j DMENO = 1 000 mg/kg/p.c./j	≥ **500 mg/kg/p.c./j** ↑ tache d'urine (mâles 0/12, 0/12, 8/12, 12/12 et femelles 0/12, 0/12, 9/10, 11/11) (non nocif seul) **1 000 mg/kg/p.c./j** ↑ tache orale (0/12, 0/12, 0/12, 3/12 mâles, 0/12, 0/12, 0/10, 1/11 femelles) ↓ gain en p.c. total (↓ 24 % chez les mâles) ↓ p.c. final (↓ 8 % chez les mâles)

Mortalité induite par la substance : étude de deux ans chez le rat à 500 mg/kg/p.c./j.

DARf recommandée :
Il n'y a pas d'effets aigus préoccupants pour la population en général. Le seul élément qui pourrait être préoccupant est l'incertitude entourant les résultats de la morphométrie altérée du cerveau et de dégénérescence nerveuse périphérique, à cause de l'absence de mesures effectuées aux doses faible et moyenne. Par conséquent, il est pertinent d'établir une dose de référence pour les femmes âgées de 13 ans et plus.

Femmes de 13 ans et plus : 0,002 mg/kg p.c./j d'après l'étude de toxicité du prothioconazole-desthio sur le plan du développement chez le lapin. On a utilisé la DSENO de 2 mg/kg p.c./j avec le facteur de sécurité habituel de 100× pour refléter la variabilité intra- et interspécifique, et un facteur additionnel de sécurité de 10× pour tenir compte de la gravité des valeurs de référence chez le fœtus, puisque les malformations (arthrogrypose) se sont manifestées à des doses non toxiques pour la mère.

DJA recommandée :
Population générale : 0,004 mg/kg p.c./j d'après l'étude de deux ans sur l'oncogénicité du prothioconazole-desthio chez le rat. Le DSENO était de 1,1 mg/kg p.c./j, établie en fonction des effets toxiques sur le foie. On a appliqué le FS de 100× pour refléter la variabilité intra- et interspécifique ainsi qu'un facteur de sécurité additionnel de 3× pour protéger les petits dans le cas de l'étude de neurotoxicité du prothioconazole-desthio sur le plan du développement (malocclusion et museau dévié). Cela confère une marge de sécurité (MS) de 900 à la DSEO pour ce qui est de la malocclusion progressive et du museau dévié observés dans l'étude de neurotoxicité du desthio sur le plan du développement et compense pour l'absence de mesures morphométriques à la plus faible dose à l'essai dans cette même étude.

Femmes de 13 ans et plus : 0,002 mg/kg p.c./j d'après l'étude de toxicité du prothioconazole-desthio sur le plan du développement chez le lapin. On a utilisé la DSENO de 2 mg/kg p.c./j, fondée sur les malformations fœtales observées. On a appliqué le FS habituel de 100× pour refléter la variabilité intra- et interspécifique, et un facteur additionnel de sécurité de 10× pour tenir compte de la gravité des valeurs de référence chez le fœtus, puisque les malformations (arthrogrypose) se sont manifestées à des doses non toxiques pour la mère. Cela confère une MS de 1 800 à la DSEO pour ce qui est de la malocclusion progressive et du museau dévié et compense pour l'absence de mesures morphométriques à la plus faible dose à l'essai dans l'étude sur la neurotoxicité sur le plan du développement.

Valeurs de référence toxicologiques pour l'évaluation du risque professionnel
- Exposition cutanée à court et à moyen terme, 30 mg/kg p.c./j (étude de la toxicité cutanée du prothioconazole-desthio sur le plan du développement du rat) avec une MS de 300 (facteur normal de 100× pour refléter la variabilité intra- et interspécifique et un facteur additionnel de 3× pour tenir compte de la gravité des valeurs de référence chez le fœtus [variations à des doses non toxiques pour les mères]).

ÉTUDE	ESPÈCES et SOUCHES ou TYPES DE CELLULES et CONCENTRATIONS OU DOSES	RÉSULTATS
- Exposition par inhalation à court et à moyen terme, 2 mg/kg p.c./j (étude de toxicité du prothioconazole-desthio sur le plan du développement) avec MS de 1 000 (facteur normal de 100× pour refléter les différences intra- et interspécifiques et un facteur additionnel de 10× pour tenir compte de la gravité des valeurs de référence [malformations à des doses non toxiques pour les mères]).		

Tableau 2 Sommaire toxicologique : prothioconazole-desthio

Métabolisme – Prothioconazole-desthio

SXX 0665 (prothioconazole-desthio)
Taux et étendue de l'absorption et de l'excrétion : 90 % de la DA excrétée dans la bile et l'urine après 48 h, de 5 à 6 % restant dans la carcasse.
Distribution et organes cibles : l'autoradiographie montre que le desthio et/ou ses métabolites se sont accumulés dans le gras plutôt que dans le plasma, cependant la fraction totale de la DA est très petite.

Étude d'absorption cutanée chez des rats femelles en gestation :
5 rates Wistar gravides/dose, doses simples ou multiples, 1 ou 3 mg/kg par voie orale (gavage), 30 ou 100 mg/kg par voie cutanée. La dose a été administrée au JG 6. L'administration multiple consistait en 9 non-doses et une dose données à des intervalles de 24 h. Les expositions cutanées duraient 6 h suivies de 18 h sans exposition. Les concentrations plasmatiques maximales étaient similaires aux doses de 1, 3 et 30 mg/kg (après une administration unique ou multiple). La concentration plasmatique maximale différait après des applications cutanées unique ou multiples de 100 mg/kg (trois fois plus élevée après l'administration répétée). Il y a eu un délai associé à la non-dose pour atteindre la concentration maximale lors de la comparaison des voies d'administration orale et cutanée. La plus longue demi-vie terminale a été observée après une application cutanée unique à 100 mg/kg (34,4 h). La plus courte demi-vie terminale a été observée après les applications cutanées multiples de 30 mg/kg (15,6 h). Les doses cutanées répétées étaient mal absorbées (environ 5 – 10 % atteignant la circulation systémique), ce qui signifie que la dose cutanée de 30 mg/kg est à peu près équivalente à la dose orale de 1,5 mg/kg.

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Toxicité aiguë – Prothioconazole-desthio			
Voie orale	93,7 % m.a. Rat SPF Wistar 5/sexe/dose 100, 500 (mâles), 1 000 (femelles), 2 000, 2 500 (mâles), 3 150, 4 000 mg/kg p.c. Excipient : Cremophor EL 1 %	DL_{50} : 2 806 mg/kg chez les mâles 2 506 mg/kg chez les femelles	**100 mg/kg** Aucune mortalité ≥ **500 mg/kg** Aucune mortalité; horripilation, apathie, démarche chancelante, respiration laborieuse, ↑ excrétion urinaire ≥ **1 000 mg/kg** Aucune mortalité; ↓ motilité, démarche spasmodique, miction laborieuse ≥ **2 000 mg/kg** 1 femelle morte, ↓ p.c., émaciation, mauvais réflexes, atonie, excréments mous, matières fécales légèrement colorées, fentes palpébrales rétrécies, museau sanglant, poumons de couleur foncée avec distension irrégulière contenant du fluide

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
			≥ **2 500 mg/kg** 2 mâles morts, pâleur, foie hypertrophié et de couleur altérée, rate foncée, reins pâles et mucus rougeâtre dans l'estomac et l'intestin grêle ≥ **3 150 mg/kg** 3 mâles morts (jours 9 et 10), 4 femelles mortes (jours 9 – 13), rate et reins d'aspect irrégulier, estomac glandulaire rougi **4 000 mg/kg** 10/10 morts, salivation, larmoiement, paupières rouges et incrustées, état prostré, foie pâle lobulé avec de multiples zones claires, rate pâle
Voie orale	94,7 % m.a. Souris SPF-bred NMRI 5/sexe/dose 100, 500 (mâles), 1 000, 2 000, 3 150 (10/sexe/dose), 4 000 (10/sexe/dose), 5 000 mg/kg p.c. Excipient : Cremophor EL 1%	DL_{50} : 2 235 mg/kg chez les mâles 3 459 mg/kg chez les femelles	**100 mg/kg** Aucune mortalité ≥ **500 mg/kg** Aucune mortalité; horripilation, apathie, ↓ motilité, démarche chancelante, état spasmodique, respiration laborieuse, fentes palpébrales rétrécies ≥ **1 000 mg/kg** Mort de 1/5 mâles; prostration, poumons d'aspect irrégulier, estomac/intestin grêle contenant du mucus rouge ≥ **2 000 mg/kg** Mort de 1/5 mâles et de 1/5 femelles, abdomen distendu, période de roulement des sujets sur eux-mêmes, poumons distendus ≥ **3 150 mg/kg** Mort de 9/10 mâles et 5/10 femelles, foie, rate et reins d'aspect irrégulier, vessie engorgée d'urine ≥ **4 000 mg/kg** Mort de 3/10 mâles et 3/10 femelles, larmoiement, foie lobulé, hypertrophié et pâle **5 000 mg/kg** Mort de 5/5 mâles et 3/5 femelles
Voie intrapéritonéale	94 % m.a. Rat SPF Wistar 5/sexe (1 % v/v Crémophor EL) 10, 100, 355, 400, 450, 500, 800 ou 1 000 mg/kg p.c.	DL_{50} intrapéritonéale estimée Mâles 450 et 500 mg/kg Femelles 632 mg/kg	**100 mg/kg** Signes d'apathie, respiration laborieuse, ↓ motilité, démarche chancelante, atonie chez les mâles (chez les femelles, ces signes sont visibles aux doses supérieures à 100 mg/kg) **> 100 mg/kg** Horripilation, réflexes mauvais ou absents, sujets couchés sur le côté, état spasmodique, convulsions passagères, pattes étirées, larmoiement

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
			≥ **355 mg/kg** Surface du foie blanchâtre chez les mâles ≥ **500 mg/kg** Organes pâles et d'aspect irrégulier ou poumons distendus chez les mâles ≥ **800 mg/kg** mucus dans l'intestin grêle chez les mâles
Voie cutanée	93,7 % m.a. Rat SPF Wistar 5/sexe 5 000 mg/kg, excipient : saline	DL_{50} > 5 000 mg/kg	Aucune mortalité Légère perte de p.c. chez les femelles
Inhalation	93,7 % m.a. Rat SPF Wistar 5/sexe/dose 0 ou 5,077 mg/L	CL_{50} > 5,077 mg/L	Aucune mortalité
Irritation oculaire	95,4 % m.a. Lapin HC:NZB 3 femelles 100 µL Lavage après 24 h	Iritis modérée de 24 à 72 h IMI = 4/110 à 1 h CMM = 1,3/110 à 24, 48 et 72 h	Les cotes d'irritation oculaire n'étaient pas à zéro à 72 h, alors on doit augmenter l'évaluation à la catégorie suivante soit celle de produit légèrement irritant
Irritation cutanée	95,4 % m.a. Lapin HC:NZB 3 femelles 500 mg humidifiés, pendant 4 h	Pas d'irritation	Non irritant
Sensibilisation cutanée (Buehler)	94,7 % m.a. Cobaye Bor:DHPW 10 mâles (2 × 5 témoins) 60 % induction par timbre 60 % provocation par timbre	Pas de réaction	Pas un sensibilisant cutané
Toxicité à court terme – Prothioconazole-desthio			
Inhalation, 5 j Détermination de la plage de toxicité	Rat Wistar 10/sexe/dose 0, 100, 450, 2 500 mg/m^3 (analytiquement 0; 10,7; 53,9; 234,7 mg/m^3) 6 h/j, 5 j/sem. 5 rats/sexe/dose, tués au jour 7 ou après une récupération de 2 sem.	Sans objet	**234,7 mg/m^3** Légère ↑ transaminase, PHoA et temps de coagulation chez les mâles

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Inhalation, 28 j Non acceptable	Rat Wistar 10/sexe/dose 0; 11,3; 46,8; 228,4 mg/m^3 6 h/j, 5 j/sem. (environ 0; 4,1; 16,8; 82,2 mg/kg p.c./j)	DSENO = 82,2 mg/kg/p.c./j DMENO non déterminée	Aucun effet attribuable au traitement
Régime alimentaire, 28 j	Rat Bor:WISW (Spf-Cpb) 10/sexe/dose (1% huile d'arachide) 0, 100, 300, 1 000 ppm (0; 11/11; 34/38; 117/121 mg/kg p.c./j)	DSENO = 11 mg/kg/p.c./j chez les mâles Non déterminée chez les femelles DMENO = 34 mg/kg/p.c./j chez les mâles 11 mg/kg/p.c./j chez les femelles	**≥ 11/11 mg/kg/p.c./j** ↑ poids absolu et relatif des ovaires Ovaires hypertrophiés avec du liquide aqueux clair Infiltration graisseuse du foie chez les mâles (0, 2, 1, 5) ↑ poids absolu et relatif de la glande pituitaire chez les femelles **≥ 34/38 mg/kg/p.c./j** ↑ P450 chez les mâles ↑ triglycérides du foie chez les mâles ↑ poids absolu et relatif du foie chez les mâles ↑ poids absolu et relatif des surrénales chez les femelles ↑ incidence de mères avec > 3 follicules tertiaires dans les ovaires (1/5, 1/5, 2/5, 3/5) ↑ incidence d'œdème stromal des ovaires (2/5, 2/5, 5/5, 4/5) **117/121 mg/kg/p.c./j** ↓ créatinine ↓ bilirubine chez les mâles ↓ triglycérides dans le sang chez les mâles ↑ cholestérol chez les femelles ↑ *N*-déméthyltransférase chez les femelles ↓ *O*-déméthyltransférase ↑ P450 chez les femelles ↓ T4 chez les mâles ↑ poids absolu et relatif du foie chez les femelles ↑ poids absolu et relatif des reins chez les femelles
Régime alimentaire, 13 sem.	Souris B6C3F$_1$ 10/sexe/dose (1% d'huile d'arachide) 0, 40, 200, 1 000 ou 5 000 ppm (0/0; 11,5/16,0; 58,9/79,5; 294,0/392,3 ou 1 454/2 073 mg/kg p.c./j mâles/femelles -	DSENO = < 11,5/16,0 mg/kg/p.c./j mâles/femelles DMENO = 11,5/16,0 mg/kg/p.c./j mâles/femelles	**≥ 11,5/16,0 mg/kg/p.c./j** ↓ gain en p.c. (21, 26, 71 % mâles, 22, 6, 32 % femelles) ↑ EROD chez les mâles ↑ ECOD, ALD (mâles et femelles) ↑ hypertrophie hépatocellulaire chez les femelles **≥ 58,9/79,5 mg/kg/p.c./j** ↑ EROD chez les femelles

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
	équivalence de 5 000 ppm calculée par l'examinateur)		↑ PhoA chez les mâles ↑ poids absolu et relatif du foie chez les mâles ↑ nécrose de cellules individuelles ↑ hypertrophie hépatocellulaire chez les mâles ↑ gravité et incidence de dégénérescence hémorragique du corps jaune chez les femelles (1, 2, 4, 9) **294,0/392,3 mg/kg/p.c./j** ↑ SGOT, ALT, GLDH et triglycérides ↓ cholestérol ↑ triglycérides ↑ GST chez les femelles ↑ poids absolu et relatif du foie chez les femelles ↑ lobulation accentuée dans le foie chez les mâles ↑ vacuolisation périacineuse graisseuse des hépatocytes chez les mâles ↓ nombre d'érythrocytes, Hb, Hct, leucocytes et plaquettes chez les mâles ↑ MCH, MCHC chez les mâles ↓ poids des testicules (↓ absolue 15 %, ↓ relative 8 %) **1 454/2 073 mg/kg/p.c./j** Animaux morts ou tués au cours de la première semaine de traitement ↑ ploïdie dans le foie chez les mâles, contenus anormaux dans le caecum, le côlon, le duodénum, jéjunum et le rectum, ↑ émaciation Zones altérées de la muqueuse glandulaire de l'estomac (1 mâle, 3 femelles)
Régime alimentaire, 14 sem.	Rat Wistar 10/sexe/dose (1 % huile d'arachide) 0, 30, 125, 500, 2 000 ppm (0; 2,2/3,0; 9,6/12,5; 36,9/50,7; 161,9/210,8 mg/kg p.c./j), aussi groupes avec 5 sem. de récupération 10/sexe/dose 0, 2 000 ppm (0; 162,2/219,1 mg/kg p.c./j)	DSENO = 2,2/3,0 mg/kg/p.c./j DMENO = 9,6/12,5 mg/kg/p.c./j	≥ **2,2/3,0 mg/kg/p.c./j** ↓ bilirubine chez les femelles, sem. 14 ↓ triglycérides dans le foie chez les femelles, sem. 15. ≥ **9,6/12,5 mg/kg/p.c./j** ↑ P450 chez les femelles ↑ incidence et gravité de l'hypertrophie hépatocellulaire, vacuolisation et changements graisseux au milieu de la zone centrolobulaire chez les mâles ↓ triglycérides chez les mâles, sem. 5 ≥ **36,9/50,7 mg/kg/p.c./j** ↓ bilirubine chez les mâles, sem. 14

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
	CA et p.c. à la fin de l'étude chez les animaux des groupes témoins : p. c.= 358 g CA= 22 g/j		↓ triglycérides chez les mâles, sem. 14 ↑ poids absolu et relatif du foie ↑ amino-N-déméthylase chez les femelles ↑ P-nitroanisole-O-déméthylase chez les femelles ↑ P450 chez les mâles Foies pâles et/ou hypertrophiés chez les mâles ↑ incidence et gravité de l'hypertrophie hépatocellulaire chez les femelles ↓ T4 (24 – 30 % 5 sem., 47 – 70 % 14 sem.) chez les mâles **161,9/210,8 mg/kg/p.c./j sacrifice après 14 sem.** ↓ p.c., gain en p.c. chez les mâles Protéines et cétones dans l'urine, sem. 4 chez les mâles ↑ SGOT, ALT, PHoA chez les mâles ↑ ALT chez les femelles ↑ cholestérol chez les femelles ↑ P-nitroanisole-O-déméthylase chez les mâles ↓ triglycérides du foie chez les mâles, sem. 15 Foies hypertrophiés chez les mâles et les femelles ↑ poids absolu et relatif des ovaires **162,2/219,1 mg/kg/p.c./j récupération** ↑ P-nitroanisole-O-déméthylase chez les mâles ↓ triglycérides du foie chez les mâles Hypertrophie hépatocellulaire chez les mâles, gravité moindre
Régime alimentaire, 39 j Détermination de la plage de toxicité (1 femelle gravide à la fin de l'étude dans le groupe de 30 mg/kg p.c., petit échantillon)	Chien beagle 2/sexe/dose (pas d'excipient) 0, 10, 100/5 000 ou 1 000 ppm (0, 0.3, 3/150 ou 30 mg/kg p.c./j) *dose de 100 ppm augmentée à 5 000 ppm au jour 26*	Sans objet	≥ **0,3 mg/kg/p.c./j** ↓ poids absolu et relatif de l'utérus et de l'oviducte (signification toxicologique inconnue) Infiltration de cellules rondes dans les surrénales (0, 1, 1, 1) **3/150 mg/kg/p.c./j** ↓ p.c./CA après le début de l'administration de 150 mg/kg/j (p.c. plus faible à la fin de l'étude qu'au début) ↑ EROD chez les mâles ↑ urée ↑ mégacaryocytes (chez 1 femelle avec atrophie du thymus)

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
			30 mg/kg/p.c./j ↑ densité optique des hépatocytes ↑ dépôts de fer dans la rate **3/150 et 30 mg/kg/p.c./j** ↑ poids absolu et relatif du foie et de la thyroïde ↑ changements cytoplasmiques dans le foie ↑ activation d'ECOD, ALD, EH, UDPGT ↑ N-déméthylase, O-déméthylase, P450 ↓ cellularité dans la moelle osseuse du fémur et du sternum
Régime alimentaire, 90 j Étude complémentaire (analyses du foie non conformes aux BPL, pas de poids consigné pour la vésicule biliaire, le thymus, l'épididyme, l'utérus et les parathyroïdes, examen des lames histologiques non conforme aux BPL)	Chien beagle 4/sexe/dose (pas d'excipient) 0, 40, 200 ou 1 000 ppm (0; 1,58/1,62; 7,81/8,53 ou 37,79/42,75 mg/kg p.c./j mâles/femelles)	DSENO = 1 000 ppm (37,79/42,75 mg/kg p.c./j mâles/femelles) (DEM) DMENO non déterminée	* les changements dans le foie ont été considérés comme étant adaptatifs et non nocifs **37,79/42,75 mg/kg p.c./j** ↑ poids absolu et relatif du foie chez les femelles ↑ N-déméthylase, O-déméthylase ↑ P450 chez les mâles Changements cytoplasmiques dans le foie (3/4 mâles, 4/4 femelles)
Régime alimentaire, 30 sem. Étude complémentaire (étude terminée avant les 52 sem. prévues, pas de plan d'étude autorisé pour les autopsies, les analyses d'urine et du foie, pour l'examen histopathologique et des diapositives, pas d'examen histologique du cerveau)	Chien beagle 4/sexe/dose (pas d'excipient) 0, 40, 300 ou 2 000 ppm (0; 1,35/1,55; 10,1/11,1 et 69,9/77,1 mg/kg p.c./j mâles/femelles)	DSENO = 2 000 ppm (69,9/77,1 mg/kg p.c./j mâles/femelles) (DEM) DMENO non déterminée	* les changements dans le foie ont été considérés comme étant adaptatifs et non nocifs **69,9/77,1 mg/kg p.c./j** ↑ poids absolu et relatif (comparé au p.c. et au poids du cerveau) du foie chez les mâles ↑ poids relatif du foie chez les femelles ↑ N-déméthylase, O-déméthylase, P450 ↑ PHoA ↓ T4 (6 – 69 % chez les mâles, 16 – 70 % chez les femelles), pas de rapport à la chronologie, grandes variations tout au long de l'étude ↑ poids relatif du cœur (comparé au poids du cerveau) (↑ 36 %) chez les mâles ↑ légère infiltration inflammatoire entre le muscle cardiaque et l'aorte chez les mâles (2/4)

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Toxicité chronique et oncogénicité - Prothioconazole-desthio			
Régime alimentaire, 2 ans	Rat Bor:WISW (SPF CPB) Wistar 50/sexe/dose (10/sexe/dose pour le sacrifice intermédiaire à la sem. 52) (1 % huile d'arachide) 0, 20, 140 ou 980 ppm (0, 1,1/1,6, 8,0/11,2 ou 57,6/77,4 mg/kg p.c./j pour les mâles/femelles)	DSENO = 1,1/1,6 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) DMENO = 8,0/11,2 mg/kg p.c./j (mâles/femelles)	**≥ 8,0/11,21 mg/kg/p.c./j** ↑ altération de la couleur du foie (sem. 52 chez les mâles) ↑ vacuolisation hépatocellulaire (sem. 52/104 chez les mâles, sem. 104 chez les femelles) ↑ changements graisseux centrolobulaires (sem. 52/104 chez les mâles) ↑ changements graisseux périportaux (sem. 52 chez les femelles) ↑ changements graisseux dans les cellules individuelles (sem. 104) ↓ T4 (sem. 104 chez les mâles) ↑ nombre de corps jaunes chez les femelles à la sem. 104 ↑ kystes pituitaires chez les mâles (3, 2, 9, 11) (sem. 104) ↑ vacuolisation corticale dans les surrénales chez les mâles (sem. 104) **57,6/77,4 mg/kg/p.c./j** ↓ p.c. (3 – 9 % chez les femelles), ↓ gain en p.c. (16 – 40 % chez les femelles) ↑ poids absolu (sem. 52/104 chez les mâles) et relatif (sem. 52/104) du foie ↑ incidence d'hypertrophie du foie chez les mâles ↑ incidence de nécrose de cellules individuelles (sem. 52 chez les mâles) ↑ changements cytoplasmiques dans le foie (sem. 104 chez les mâles, sem. 52/104 chez les femelles) ↑ hypertrophie hépatocellulaire (sem. 104) ↓ T3 (sem. 53/104 chez les femelles) ↑ incidence d'hypertrophie de l'épithélium folliculaire dans la thyroïde (sem. 52 chez les mâles) ↑ minéralisation colloïdale dans la thyroïde (sem. 52 chez les mâles, sem. 52/104 chez les femelles) ↑ poids absolu et relatif des ovaires (sem. 104 chez les femelles) ↑ kystes folliculaires ovariens chez les femelles sem. 104 (12, 7, 16, 23) ↑ incidence d'hyperplasie corticosurrénale en foyer chez les femelles sem. 104 (3, 3, 4, 10) Pas de signe de cancérogénicité

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Régime alimentaire, 2 ans	Souris B6C3F1 50/sexe/dose (10 souris/sexe/dose pour le sacrifice à 12 mois) (1 % huile d'arachide) 0; 12,5; 50 ou 200 ppm (0; 3,1/5,1; 12,8/20,3 ou 51,7/80,0 mg/kg p.c./j) (mâles/femelles)	DSENO = 12,8/20,3 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) DMENO = 51,7/80,0 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) Pas de signe de cancérogénicité	* les changements dans le foie et les reins ont été considérés attribuables au traitement et nocifs à la dose élevée ≥ **3,1/5,1 mg/kg/p.c./j** ↑ taches graisseuses périacineuses (sem. 104 chez les femelles) ↓ concentrations d'urée dans le sang chez les mâles ↓ triglycérides chez les mâles ≥ **12,8/20,3 mg/kg/p.c./j** ↑ taches graisseuses périacineuses (sem. 104 chez les femelles, 11, 21, 28, 25); (sem. 52 chez les mâles, 1, 1, 3, 6) ↑ hypertrophie périacineuse avec changements cytoplasmiques dans les hépatocytes (sem. 52 chez les femelles) (0, 0, 3, 5) **51,7/80,0 mg/kg/p.c./j** ↓ p.c. chez les mâles ↓ cholestérol chez les mâles, triglycérides ↑ glucose (sem. 53 chez les mâles) ↓ glucose (sem. 105 chez les mâles) ↑ vacuolisation vésiculaire fine dans les hépatocytes (sem. 52 chez les mâles) (1, 1, 3, 6) ↑ taches graisseuses périacineuses (sem. 104 chez les mâles) (20, 17, 22, 32) ↑ gouttelettes éosinophiles dans les tubules corticaux (sem. 104 chez les femelles) (1, 1, 2, 3) ↑ poids absolu et relatif du foie ↑ poids absolu et relatif des reins chez les femelles

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement – Prothioconazole-desthio			
Étude de la toxicité sur le plan de la reproduction, sur plusieurs générations, régime alimentaire	Rat Sprague-Dawley 30/sexe/dose 0, 40, 160, 640 ppm (1 % d'huile de maïs) équivalant à : P mâles 2,9; 11,4; 45,6 P femelles 2,5; 10,1; 40,7 F_1 mâles 2,5; 9,5; 39,6 F_1 femelles 2,4; 9,9; 41,7	**Toxicité pour la génération parentale** DSENO = 9,5 mg/kg p.c./j DMENO = 39,6 mg/kg p.c./j **Toxicité pour la progéniture** DSENO = 9,5 mg/kg p.c./j DMENO = 39,6 mg/kg p.c./j **Toxicité sur le plan de la reproduction** DSENO = 9,5 mg/kg p.c./j j DMENO = 39,6 mg/kg p.c./j	**≥ 9,5 mg/kg p.c./j** **P adultes** ↑ incidence et/ou gravité de la vacuolisation cytoplasmique hépatocellulaire en plusieurs foyers chez les mâles **F_1 adultes** ↑ poids absolu des ovaires ↑ incidence et/ou gravité de la vacuolisation cytoplasmique hépatocellulaire en plusieurs foyers chez les mâles **39,6 mg/kg p.c./j** **P adultes** Mort par dystocie d'une mère dans le groupe témoin et d'une mère dans le groupe de la dose élevée, trois mères du groupe de la dose élevée euthanasiées pour les mêmes raisons Dystocie (1, 0, 0, 4) ↑ poids relatif du foie chez les mâles ↑ incidence et/ou gravité de la vacuolisation cytoplasmique hépatocellulaire en plusieurs foyers ↑ nécrose du foie chez les femelles ↓ CA pendant la lactation chez les femelles **F_1 adultes** Trois mères mortes de dystocie Dystocie (1, 0, 0, 3) ↑ poids relatif du foie ↑ poids absolu et relatif des ovaires chez les femelles ↑ incidence et/ou gravité de la vacuolisation cytoplasmique hépatocellulaire en plusieurs foyers ↑ nécrose du foie chez les femelles ↑ nombre moyen de follicules antraux dans les ovaires chez les femelles ↓ CA pendant la lactation chez les femelles **F_1 Petits** ↑ incidence de petits victimes de cannibalisme et/ou disparus ↓ indice de viabilité ↓ p.c. ↑ incidence d'hypertrophie du foie, de fente palatine, de zones rénales rouges, de bassinet du rein dilaté, d'uretères dilatés et de vessie distendue

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
			F_2 petits ↑ incidence de petits victimes de cannibalisme et/ou disparus ↑ incidence de faiblesse et de chétivité ↓ indice de viabilité ↓ p.c. ↑ incidence de bassinet du rein dilaté
Toxicité sur le plan du développement, gavage	Rat Wistar 25 femelles/dose 0, 10, 30, 100 mg/kg p.c./j, (eau bidistillée avec 0,5 % Cremophor EL) JG 6 à 15 Sous-groupe additionnel de 10/dose évalué en fonction de la toxicité pour le foie et sacrifié au JG 16	**Toxicité pour les mères** DSENO = 30 mg/kg/p.c./j DMENO = 100 mg/kg/p.c./j **Toxicité sur le plan du développement** DSENO non déterminée DMENO = 10 mg/kg/p.c./j Sensibilité des petits	**Effets sur les mères** **100 mg/kg/p.c./j** ↓ gain en p.c. (non corrigé) (↓ 11 %) ↓ CA ↑ poids absolu et relatif du foie (sous-groupe) ↑ gravité des foyers d'inflammation ↑ hypertrophie centrolobulaire et changements graisseux (sous-groupe) **Développement** **≥ 10 mg/kg/p.c./j** Côtes surnuméraires **100 mg/kg/p.c./j** ↑ pertes postimplantation et résorptions ↓ nombre moyen de fœtus vivants (légère) Doigts, sternèbres, vertèbres et os du crâne incomplets ou non ossifiés Fente palatine
Toxicité sur le plan du développement, gavage Étude complémentaire (non conforme aux lignes directrices)	Rat Wistar 30 femelles/dose (0,5 % Cremophor EL dans de l'eau bidistillée) JG 6 à 15 0 ou 30 mg/kg p.c./j Échantillon divisé en 2 groupes de 15, la moitié accouchées par césarienne (tuées au JG 20), l'autre moitié pour élevage (sacrifiées aux jours 42 à 44 postpartum) Ajout de 9 mères au groupe de traitement à cause d'une mort et de la mortalité élevée des petits dans le sous-groupe d'élevage	Sans objet	**Effets sur les mères** **30 mg/kg/p.c./j** Deux cas de placentas engorgés ↓ indice d'élevage à cause de la perte totale de 5 portées dans les 6 jours suivant la naissance Les poids accrus des placentas correspondent aux placentas engorgés dans le groupe des césariennes **Développement** **Groupe des césariennes** **30 mg/kg/p.c./j** Dysplasies squelettiques du radius et du cubitus (100 % des sujets traités) Dysplasie de l'humérus (5 fœtus dans 3 portées) Fente palatine (10 fœtus dans 3 portées) Ossification retardée du sternum, des côtes et de l'hyoïde 14^e côte surnuméraire (15,3 % du groupe témoin, 100 % du groupe traité) 15^e côte surnuméraire (0 du groupe témoin, 3 % du groupe traité)

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
			16e côte surnuméraire (0 du groupe témoin, 1,5 % du groupe traité) **Groupe d'élevage** **30 mg/kg/p.c./j** ↑ petits émaciés ↑ petits avec température corporelle diminuée 14e côte surnuméraire (3,7 % du groupe témoin et 31,9 % du groupe traité) Pas de 15e ou 16e côtes Effets non complètement réversibles
Toxicité sur le plans du développement, gavage Étude complémentaire : seulement deux doses en vue de déterminer la plage de toxicité; observations limitées chez les mères (on a uniquement évalué l'aspect extérieur, le comportement et le gain en p.c. chez les mères)	Rat Wistar 25 femelles/dose (solution aqueuse de Cremophor LE 0,5 %) 0 ou 100 mg/kg p.c./j JG 6 à 15	Sans objet	**Effets sur les mères** **100 mg/kg/p.c./j** ↑ poids des placentas **Effets sur le plan du développement** **100 mg/kg/p.c./j** ↑ incidence de malformations et variations, dysplasie, cryptorchidisme, macroglossie, fente palatine, hydronéphrose, anomalies des côtes (éminence), mâchoire inclinée et œdème. On a noté de multiples malformations chez de nombreux fœtus, consistant généralement en des combinaisons de macroglossie, de fente palatine et de dysplasie
Toxicité sur le plan du développement, gavage Étude complémentaire : seulement trois doses en vue de déterminer les DSENO concernant les effets sur les côtes	Rat Wistar 25 femelles/dose (Cremophor EL 0,5 % dans de l'eau bidistillée) 0, 1 ou 3 mg/kg p.c./j JG de 6 à 15	**Toxicité pour les mères** DSENO = 30 mg/kg/p.c./j (de l'étude complémentaire) **Toxicité sur le plan du développement** DSENO = 3 mg/kg/p.c./j DMENO = 10 mg/kg/p.c./j (de l'étude complémentaire)	**Effets sur les mères** Aucun effet nocif attribuable au traitement **Effets sur le développement** **3 mg/kg/p.c./j** ↑ incidence de côtes surnuméraires comparativement aux témoins concurrents (dans la plage des données historiques et du groupe témoin) (accidentelle)

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Toxicité sur le plan du développement, voie cutanée	Rat Wistar Bor/WISW [SPF Cpb]) 25 femelles/dose (suspension dans solution aqueuse de Cremophor LE à 1 %), 6 h/j 0, 100, 300 ou 1 000 mg/kg p.c./j JG 6 à 15	**Toxicité pour les mères** DSENO = 1 000 mg/kg/p.c./j (DEM) DMENO non déterminée **Toxicité sur le plan du développement** DSENO = 30 mg/kg/p.c./j (de l'étude complémentaire) DMENO = 100 mg/kg/p.c./j Sensibilité des petits	**Effets sur les mères** aucun effet nocif attribuable au traitement **Effets sur le développement** ≥ **100 mg/kg/p.c./j** ↑ 14e côte surnuméraire ≥ **300 mg/kg/p.c./j** ↑ microphthalmie (0, 0, 2, 2) (comparé aux groupes témoins concurrents et aux données historiques) **1 000 mg/kg/p.c./j** hydrocéphalie, hydronéphrose, macroglossie ↑ dysplasie de l'os tubulaire ↑ 15e côte (comparé aux groupes témoins concurrents; pas de données historiques)
Toxicité sur le plan du développement, voie cutanée Étude complémentaire : seulement trois doses pour établir la DSENO sur les côtes	Rat Wistar Bor/WISW [SPF Cpb]) 25 femelles/dose (suspension dans solution aqueuse de Cremophor LE à 1 %), 6 h/j 0, 10 ou 30 mg/kg p.c./j (0, 5 ou 15 mg/ml) JG de 6 à 15	**Toxicité pour les mères** DSENO = 30 mg/kg/p.c./j (DEM) DMENO non déterminée **Toxicité sur le plan du développement** DSENO = 30 mg/kg/p.c./j (DEM) DMENO non déterminée	**Effets sur les mères** Aucun effet nocif attribuable au traitement **Effets sur le développement** Aucun effet nocif attribuable au traitement
Toxicité sur le plan du développement, gavage	Lapin himalayen 15/dose (suspension dans solution aqueuse de Cremophor LE à 0,5 %) 0, 2, 10, 50 mg/kg p.c./j	**Toxicité pour les mères** DSENO = 10 mg/kg/p.c./j DMENO = 50 mg/kg/p.c./j **Toxicité sur le plan**	**Effets sur les mères** ≥ **10 mg/kg/p.c./j** aucun effet nocif attribuable au traitement **50 mg/kg/p.c./j** ↓ gain en p.c. ↓ CA (↓ 11,4 %, non statistiquement significatif) Hypertrophie des hépatocytes ↓ taux de gestation

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
		du développement DSENO = 2 mg/kg p.c./j DMENO = 10 mg/kg p.c./j Sensibilité des petits Effet tératogène à des doses non toxiques pour les mères	↑ résorptions ↓ nombre de fœtus (résorptions) **Effets sur le développement** **≥ 10 mg/kg p.c./j** Arthrogrypose (articulation contractée en permanence) (0, 1, 5 [dans 4 portées], 1 [donnée histo.]) Multiples malformations (0, 0, 2, 0 [1 donnée histo.]) **50 mg/kg p.c./j** Fente palatine (0, 0, 0, 5) ↑ pertes postimplantation

Génotoxicité – Prothioconazole-desthio

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES ou TYPES DE CELLULES et CONCENTRATIONS ou DOSES	RÉSULTATS
Mutations géniques chez les bactéries	Souches de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 16 – 2 400 µg/plaque (incorporation à la gélose et préincubation); avec et sans activation	Négatifs
Mutations géniques dans des cellules de mammifères *in vitro*	Cellules V79 de poumon de hamster chinois (locus HGPRT) 12,5 – 250 µg/ml µg/plaque -S9 50 – 500 µg/ml avec activation +S9	Négatifs
Synthèse d'ADN non programmée *in vitro*	Hépatocytes primaires de rat 5 – 60 µg/ml (18 – 20 h)	Négatifs
Aberrations chromosomiques *in vitro*	Cellules V79 de poumon de hamster chinois 5, 25, 125 µg/ml ± S9 récoltées après 8, 24 et 30 h	Négatifs
Test du micronoyau *in vivo*	Souris mâles et femelles Bor:NMRI(SPF Han) 350 mg/kg (dose unique intrapéritonéale; collecte de moelle osseuse à 16, 24 et 48 h après l'administration)	Négatifs

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
Études spéciales – Prothioconazole-desthio			
Dénombrement des foyers hépatiques avec initiation et régénération, régime alimentaire	Rat Wistar 5/sexe/dose 0, 980 ppm avec un initiateur, N-nitrosomorpholine (NNM) et un inducteur de prolifération de cellules régénératrices, D-galactosamine (DGA) donné à certains groupes (1 % d'huile d'arachide)	Cette étude complémentaire corrobore l'absence de tumeurs au foie, mais elle corrobore aussi les constatations d'autres études comme celles de la vacuolisation et de l'induction enzymatique dans le foie.	↑ foyers d'hépatocytes altérés (FHA) à 6 sem. ↓ FHA à 12 sem. Desthio avec NNM et DGA : légère ↑ des FHA en comparaison des témoins Importante vacuolisation cytoplasmique à 12 sem. dans les hépatocytes de zone II chez les mâles Destruction cellulaire isolée et mitose des cellules parenchymateuses chez les mâles
Étude de neurotoxicité sur le plan du développement, régime alimentaire Lacunes : 1) mesures du cerveau données combinent la gauche et la droite 2) résultats des témoins positifs non fournis 3) procédure de BOF mal décrite 4) données des portées éliminées au jour postnatal (JPN) 4 exclues du JPN 0 5) pathologie des nerfs et morphologie du cerveau non évaluées aux doses faibles et moyennes 6) essais sur l'apprentissage et la mémoire mal résumés 7) manque d'accoutumance à l'activité motrice au JPN 60 chez les femelles	Rat Wistar Hannover Crl:WI (Glx/BRL/Han) IGS BR 30 femelles 0, 40, 160, 500 ppm (0, 3,6, 15,1, 43,3 mg/kg p.c./j pendant la gestation et 0, 8,1, 35,7 et 104,6 pendant la lactation) BOF sur 30 mères/dose aux JG 13 et 20 BOF sur 10 mères/dose aux jours de lactation (JL) 11 et 21 BOF sur 16 petits/sexe/dose aux JPN 4, 11, 21, 35, 45 et 60 Bien qu'il ne s'agisse pas d'une lacune, la présentation des résultats du labyrinthe d'eau laissait à désirer et les résultats présentaient une grande variabilité.	**Toxicité pour les mères** DSENO = 3,6 mg/kg p.c./j DMENO = 15,1 mg/kg p.c./j **Toxicité sur le plan du développement** DSENO = 3,6 mg/kg/p.c./j DMENO = 15,1 mg/kg p.c./j **Effets neurotoxiques** DSENO = non déterminée DMENO = non déterminée; paramètres critiques non mesurés	**Effets sur les mères** **≥ 15,1 mg/kg/p.c./j** ↑ petits morts-nés (0, 0, 3, 3) **43,3 mg/kg/p.c./j** 3 mères sacrifiées à cause de dystocie ↑ temps de gestation ↓ nombre moyen de petits par portée (légère) **Effets sur le plan du développement** **≥ 15,1 mg/kg/p.c./j** ↑ petits morts-nés (0, 0, 3, 3) Malocclusion progressive et museau dévié (0, 0, 3, 11) **43,3 mg/kg/p.c./j** ↓ nombre moyen de petits par portée (légère) ↑ activité motrice globale au JPN 13 ↑ effet auditif de surprise au JPN 22 chez les mâles ↑ lésions des nerfs périphériques (doses faibles et moyennes non évaluées) ↑ corps calleux chez les mâles (19 – 25 %) (doses faibles et moyennes non évaluées)

ÉTUDE	ESPÈCES ou SOUCHES et DOSES	DSENO et DMENO mg/kg p.c./j	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS et COMMENTAIRES
8) journée du sacrifice des mères avec dystocie non précisée 9) devenir et état gravidique d'une femelle inconnus			
Mortalité induite par la substance : Mortalité aiguë à des doses > 2 000 mg/kg chez les rats et 1 000 mg/kg chez les souris. Morts dûes à la dystocie (dose de 39,6 mg/kg p.c./j.) dans l'étude de la reproduction sur deux générations chez le rat. Légère augmentation potentielle du nombre de morts-nés à 15,1 mg/kg/j dans l'étude de neurotoxicité sur le plan du développement chez le rat.			

Annexe II Résidus

Tableau 1 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments

Mode d'emploi du prothioconazole						
Nom commercial	Calendrier des traitements, type d'équipement de pulvérisation	Dose d'application, lb m.a./A [g m.a./ha]	N^bre maximum de traitements par saison	Dose d'application saisonnière maximale (lb m.a./A) [g m.a./ha]	DAAR (jours)	Mode d'emploi et restrictions
Orge						
Fongicide foliaire Proline 480 SC	Traitement foliaire de postlevée en pleine surface Pulvérisation terrestre	150 – 200	1	200	30	*Fusariose de l'épi* : Pour l'orge, appliquer entre l'épiaison de 70 à 100 % des tiges principales et jusqu'à trois jours après l'épiaison complète. Appliquer à la dose la plus élevée lorsque l'on prévoit une forte pression de maladie. Appliquer un surfactant non-ionique.
Fongicide foliaire Proline 480 SC	Traitement foliaire de postlevée en pleine surface Pulvérisation terrestre	150	1	150	30	*Maladies du feuillage et de la tige* : Appliquer dès que les premiers symptômes font leur apparition sur les feuilles ou les tiges.
Maximum de deux traitements de Proline 480 SC par année.						
Blé						
Fongicide foliaire Proline 480 SC	Traitement foliaire de postlevée en pleine surface Pulvérisation terrestre	150 – 200	1	200	30	*Fusariose de l'épi* : Pour le blé, appliquer entre l'épiaison complète de 75 % des tiges principales et jusqu'à ce que 50 % des inflorescences soient apparues. Appliquer la dose la plus élevée lorsque l'on prévoit une forte pression de maladie. Appliquer un surfactant non-ionique.
Fongicide foliaire Proline 480 SC	Traitement foliaire de postlevée en pleine surface Pulvérisation terrestre	150 – 200	1	200	30	*Taches des glumes* : Appliquer dès que les premiers symptômes font leur apparition sur les feuilles ou les tiges.
Fongicide foliaire Proline 480 SC	Traitement foliaire de postlevée en pleine surface Pulvérisation terrestre	150	1	150	30	*Taches septoriennes, taches bronzées et rouille des feuilles* : Appliquer dès que les premiers symptômes font leur apparition sur les feuilles ou les tiges.

Mode d'emploi du prothioconazole						
Nom commercial	Calendrier des traitements, type d'équipement de pulvérisation	Dose d'application, lb m.a./A [g m.a./ha]	N^bre maximum de traitements par saison	Dose d'application saisonnière maximale (lb m.a./A) [g m.a./ha]	DAAR (jours)	Mode d'emploi et restrictions
Maximum de deux traitements de Proline® 480 SC par année. Un traitement pour lutter contre les taches septoriennes, les taches bronzées et la rouille des feuilles; l'autre traitement pour lutter contre la fusariose de l'épi et la tache des glumes.						
Canola, colza (*Brassica napus* et *Brassica rapa*), moutarde cultivée (*Brassica juncea*)						
Fongicide foliaire Proline 480 SC	Traitement foliaire de postlevée en pleine surface Pulvérisation terrestre ou aérienne	150 – 175	1	175	36	Appliquer au stade de 20 à 40 % d'inflorescences, à la dose de 150 g m.a./ha. Utiliser la dose de 175 g m.a./ha si le champ a des antécédents de maladie ou si les cultures sont denses. On recommande l'utilisation d'un surfactant (à la plus faible dose).
Pois chiches et lentilles						
Fongicide foliaire Proline 480 SC	Traitement foliaire de postlevée en pleine surface Pulvérisation terrestre	Pois chiches : 150 – 200 Lentilles : 150 – 200	Pois chiches : 3 Lentilles : 2	Pois chiches : 600 Lentilles : 400	7	Appliquer dès l'apparition des premiers symptômes de maladie. On propose un intervalle de 10 à 14 j entre les traitements. On recommande l'utilisation d'un surfactant (à la plus faible dose).

MÉTHODES D'ANALYSE DES RÉSIDUS

Le demandeur a mis au point une méthode de CLHP-SM/SM qu'il propose d'utiliser à des fins d'obtention de données et de vérification réglementaire. Dans les matrices végétales, une procédure d'extraction oxydante convertit les résidus de prothioconazole en un mélange de prothioconazole-desthio et d'acide sulfonique de prothioconazole. Ces résidus sont exprimés en équivalents prothioconazole. Dans les matrices animales, les extraits sont soumis à l'hydrolyse acide et les résidus sont exprimés en équivalents prothioconazole (prothioconazole, prothioconazole-desthio, prothioconazole-4-hydroxy). La méthode satisfaisait aux exigences relatives à la spécificité, l'exactitude et la précision, à la LQ propre à la méthode. Les taux de récupération obtenus dans les matrices animales et végétales étaient acceptables (70 à 120 %). On a démontré l'efficacité des méthodes d'extraction avec du fourrage de blé, du feuillage de betterave à sucre, du lait de chèvre, du foie de chèvre, du muscle de chèvre et du gras de chèvre radiomarqués et analysés avec la méthode de vérification réglementaire. D'après les résultats des essais, les méthodes multirésidus ne sont pas appropriées pour déterminer le profil des résidus de prothioconazole ni pour doser les résidus de triazole, de triazolylalanine ou d'acide triazolylacétique.

Matrice	Identification de la méthode	Analyte	Type de méthode	LQ (ppm)
Matrice végétale	RPA JA/03/01	Prothioconazole, acide sulfonique de prothioconazole et prothioconazole-desthio	CLHP-SM/SM[1]	0,02 ppm pour les graines de canola, les arachides écalées et les grains de blé; 0,05 ppm pour les pois secs, le fourrage de blé, le foin de blé et la paille de blé.
Matrice végétale (triazole)	Pas de nom de méthode Rapport Bayer nº G200598	1*H*-1,2,4-triazole, triazolylalanine et acide triazolylacétique	CLHP-SM/SM[1]	0,01 – 0,05 ppm pour le 1*H*-1,2,4-triazole; 0,01 – 1,5 ppm pour la triazolylalanine et l'acide triazolylacétique
Matrice animale	Pas de nom de méthode Rapport Bayer nº 200537	Prothioconazole, prothioconazole-desthio, prothioconazole-4-hydroxy et conjugués pouvant être convertis en ces composés par hydrolyse acide	CLHP-SM/SM[2]	0,005 ppm pour chaque analyte dans le lait; 0,010 ppm pour chaque analyte dans le lait écrémé, la crème, le muscle, le foie et les reins et 0,050 ppm pour chaque analyte dans le gras

[1]Les transitions ioniques surveillées sont : acide sulfonique de prothioconazole : 390,45 – 354,45; prothioconazole-desthio : 312,35– 125,52.
[2]Les transitions ioniques surveillées sont : prothioconazole : 342 – 100; prothioconazole-desthio : 312 – 70; prothioconazole-4-hydroxy : 358 – 100.

NATURE DES RÉSIDUS DANS LES VÉGÉTAUX – Feuillage du blé

Position du marqueur radioactif	[Phényle-^{14}C]-prothioconazole	[Triazole-3,5-^{14}C]-prothioconazole
Site d'essai	Les plantes ont été cultivées dans des contenants de 1 m^2 placés dans des parcelles d'essai à l'extérieur.	Les plantes ont été cultivées à l'extérieur dans une cuve métallique de 2,02 m^2 qui a été placée dans une serre un jour avant le traitement et replacée à l'extérieur un jour après le traitement.

Traitement	On a préparé la solution d'essai radioactive comme un concentré émulsifiable avec le blanc de formulation, que l'on a ensuite diluée avec de l'eau et appliquée à l'aide d'un pulvérisateur sur rails informatisé.	On a combiné la substance à l'essai radioactive avec du prothioconazole non radioactif, on l'a évaporée sous un jet d'azote et la préparation a été formulée comme concentré en suspension avec le blanc de formulation. On a ensuite dilué la préparation avec de l'eau et mise dans un flacon de pulvérisation contenant du blanc de formulation avant le traitement.
Dose	Deux applications à 216 g m.a./ha et 199 g m.a./ha pour une dose d'application totale de 415 g m.a./ha	Deux applications à 178 g m.a./ha et 292 g m.a./ha pour une dose d'application totale de 470 g m.a./ha
DAAR	Fourrage : 6 Foin : 26 Grains et paille : 48	Fourrage : 6 Foin : 29 Grains et paille : 64
Sommaire	On a retrouvé la majorité de la radioactivité dans la paille (26,74 ppm), le fourrage (10,45 ppm), le foin (8,90 ppm) et seulement 0,08 ppm dans les grains. Les résidus extractibles totaux variaient de 83,1 à 98,0 % dans toutes les matrices de blé. Les résidus non extractibles comptaient pour moins de 4 % des RRT (0,83 ppm) dans le fourrage, le foin et la paille, et pour 17 % (0,013 ppm) dans les grains.	Répartition des résidus radioactifs : quantité la plus élevée dans le foin (11,175 ppm), suivi du fourrage et de la paille (chacun à 7,9 ppm). Les grains de blé en comptaient 4,973 ppm. La proportion de résidus extractibles totaux variait de 94,5 à 99,9 % avec moins de 5,5 % de résidus non extractibles dans toutes les matrices de blé.
Métabolites détectés	Principaux métabolites (> 10 % des RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)
Position du marqueur radioactif	[Phényle-^{14}C]-prothioconazole	
Fourrage	Prothioconazole-desthio	Prothioconazole, prothioconazole-α-OH-desthio, disulfure de prothioconazole, prothioconazole-3-OH-desthio, prothioconazole-4-OH-desthio, prothioconazole-6-OH-desthio, prothioconazole-triazolinone, acide sulfonique de prothioconazole, somme des glycosides des isomères OH-desthio

Foin	Prothioconazole-desthio	Prothioconazole, disulfure de prothioconazole, prothioconazole-desthio-glycoside, prothioconazole-α-OH-desthio, prothioconazole-3-OH-desthio, prothioconazole-4-OH-desthio, prothioconazole-6-OH-desthio, prothioconazole-triazolinone, acide sulfonique de prothioconazole, somme des glycosides des isomères OH-desthio, prothioconazole-α-acétoxy-desthio, benzylpropyldiol glycoside
Paille	Prothioconazole-desthio	Prothioconazole, disulfure de prothioconazole, prothioconazole-desthio-glycoside, prothioconazole-α-OH-desthio, prothioconazole-3-OH-desthio, prothioconazole-4-OH-desthio, prothioconazole-6-OH-desthio, prothioconazole-triazolinone, acide sulfonique de prothioconazole, somme des glycosides des isomères OH-desthio, prothioconazole-α-acétoxy-desthio/benzylpropyldiol, benzylpropyldiol glycoside
Grains	Prothioconazole-desthio	Prothioconazole, prothioconazole-α-OH-desthio, prothioconazole-3-OH-desthio, prothioconazole-4-OH-desthio, prothioconazole-6-OH-desthio, prothioconazole-triazolinone, somme des glycosides des isomères OH-desthio, disulfure de prothioconazole, prothioconazole-α-acétoxy-desthio, benzylpropyldiol glycoside
Position du marqueur radioactif	**[Triazole-3,5-^{14}C]-prothioconazole**	
Fourrage	Prothioconazole-desthio, triazolylalanine	Prothioconazole, prothioconazole-triazolinone, prothioconazole-α-acétoxy-desthio, prothioconazole-OH-desthio, prothioconazole-α-OH-desthio, isomères du prothioconazole-desthiophényle-cystéine, glycosides et malonyl glycosides du prothioconazole-OH-desthio, glycosides de l'acide hydroxy-sulfonique de prothioconazole et prothioconazole-dihydroxydesthiomalonyl-glycoside, prothioconazole-trizolyl-éthanol et son glycoside,

		acide triazolylhydroxypropionique, acide triazolylacétique
Foin	Prothioconazole-desthio, triazolylalanine	Prothioconazole, prothioconazole-triazolinone, prothioconazole-α-acétoxy-desthio, prothioconazole-OH-desthio, prothioconazole-α-OH-desthio, glycosides et malonyl glycosides du prothioconazole-OH-desthio, glycosides de l'acide hydroxy-sulfonique de prothioconazole et son glycoside, aide triazolylhydroxypropionique, acide triazolylacétique
Paille	Aucun	Prothioconazole, prothioconazole-desthio, prothioconazole-triazolinone, prothioconazole-α-acétoxy-desthio, prothioconazole-OH-desthio, prothioconazole-α-OH-desthio, glycosides et malonyl glycosides de prothioconazole-OH-desthio, glycosides de l'acide hydroxy-sulfonique de prothioconazole, prothioconazole-trizolyl-éthanol et son glycoside, acide triazolylhydroxypropionique, acide triazolylacétique, triazolylalanine
Grains	Triazolylalanine, acide triazolylacétique	Acide triazolylhydroxypropionique

NATURE DES RÉSIDUS DANS LES VÉGÉTAUX – Blé (traitement des semences)	
Position du marqueur radioactif	[Phényle-^{14}C]-prothioconazole
Site d'essai	Chambre de croissance à climat contrôlé dans une serre
Traitement	On a dissous la substance radioactive à l'essai dans de l'acétonitrile (ACN), puis on l'a mélangée aux semences dans un bécher. On a remué doucement le bécher jusqu'à dissolution. On a planté les semences le jour même du traitement.
Dose	Dose inférieure : 7,3 µg/semence, équivalant à 18,4 g m.a./100 kg de semences Dose supérieure : 37 µg/semence, équivalant à 93 g m.a./100 kg de semences
DAAR	57 jours (fourrage), 110 jours (foin) et 153 jours (paille et grains) après le traitement et la plantation des semences
Pour le traitement à la dose inférieure, on comptait 0,02 ppm de RRT dans le fourrage, 0,03 ppm dans la paille et 0,008 ppm dans les grains. Pour le traitement à la dose supérieure, les RRT étaient de 0,07 ppm (fourrage), 0,09 ppm (foin), 0,28 ppm (paille) et 0,012 ppm (grains). Les résidus extractibles totaux étaient de l'ordre de 75,1 à 92,2 % dans les matrices de blé pour le traitement à la dose supérieure. Les résidus non extractibles représentaient de 7,7 à 25,7 % des RRT (< 0,02 ppm).	

Métabolites détectés	Principaux métabolites (> 10 % des RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)
Position du marqueur radioactif	[Phényle-^{14}C]-prothioconazole	
Fourrage	Prothioconazole-desthio, Prothioconazole-3/4-OH-desthio	Prothioconazole, acide sulfonique de prothioconazole, prothioconazole-triazolinone, prothioconazole-6-OH-desthio, prothioconazole-α-OH-desthio, disulfure de prothioconazole
Foin	Aucun	Prothioconazole, prothioconazole-desthio, acide sulfonique de prothioconazole, prothioconazole-6-OH-desthio, prothioconazole-3/4-OH-desthio, prothioconazole-α-OH-desthio, disulfure de prothioconazole, prothioconazole-α-acétoxy-desthio, glycoside de benzylpropyldiol
Paille	Glycosides de prothioconazole-hydroxy-desthio	Prothioconazole, prothioconazole-desthio, acide sulfonique de prothioconazole, prothioconazole-6-OH-desthio, prothioconazole-3/4-OH-desthio, prothioconazole-α-OH-desthio, prothioconazole-α-acétoxy-desthio, glycoside de benzylpropyldiol
NATURE DES RÉSIDUS DANS LES VÉGÉTAUX – Betterave à sucre		
Position du marqueur radioactif	[Phényle-^{14}C]-prothioconazole	[Triazole-3,5-^{14}C]-prothioconazole
Site d'essai	Les végétaux ont été semés en serre et placés à l'extérieur lorsque les plantules mesuraient deux pouces de hauteur.	Les végétaux ont été semés en serre et placés à l'extérieur lorsque les plantules mesuraient deux pouces de hauteur.
Traitement	La formulation à l'essai a été diluée dans l'eau et mise dans un flacon pour la pulvérisation.	
Dose	Quatre applications à 255, 302, 282 et 313 g m.a./ha/application pour une dose d'application totale de 1 152 g m.a./ha.	Quatre applications à 260, 291, 285 et 321 g m.a./ha/application pour une dose d'application totale de 1 157 g m.a./ha.
Calendrier des traitements	Traitements faits 100, 114, 128 et 142 jours après la plantation à des intervalles de 14 jours entre chaque traitement.	
DAAR	7 jours	

Sommaire	Les RRT se retrouvent en majorité dans le feuillage de la betterave à sucre (4,3 ppm), avec seulement 0,119 ppm dans la racine. Les résidus extractibles totaux étaient de l'ordre de 94 à 98 %, avec moins de 6 % demeurant non extractibles.	Les RRT se retrouvent en majorité dans le feuillage de la betterave à sucre (5,2 ppm), avec seulement 0,130 ppm dans la racine. Les résidus extractibles totaux étaient de l'ordre de 91,7 à 98,4 %, avec moins de 8,4 % demeurant non extractibles.
Métabolites détectés	**Principaux métabolites (> 10 % des RRT)**	**Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)**
Position du marqueur radioactif	**[Phényle-^{14}C]-prothioconazole**	
Feuillage de betterave à sucre	Prothioconazole-desthio	Prothioconazole, triazolylalanine, acide triazolylhydroxy-propionique, glycosides de l'acide sulfonique de triazolyl-éthanol et du triazolyl-éthanol, isomère de prothioconazole-desthio-hydroxy-diényl-cystéine, triazolyl-éthanol, isomère du glycoside de l'acide sulfonique de prothioconazole-hydroxy, isomère de glycoside de l'acide sulfonique de prothioconazole-hydroxy, isomère du glycoside du prothioconazole-hydroxy-desthio, prothioconazole-hydroxy-desthio, acide sulfonique de prothioconazole, prothioconazole-triazolinone
Racines de betterave à sucre	Prothioconazole-desthio, triazolylalanine	Isomère de prothioconazole-desthio-hydroxy-diényl-cystéine, prothioconazole-triazolinone
Position du marqueur radioactif	**[Triazole-3,5-^{14}C]-Prothioconazole**	
Feuillage de betterave à sucre	Prothioconazole-desthio	Isomère de prothioconazole-desthio-hydroxy-diényl-cystéine, glycoside de l'acide hydroxy-disulfonique de prothioconazole, isomère du glycoside de l'acide hydroxy-sulfonique de prothioconazole, isomère du glycoside du prothioconazole-hydroxy-desthio, isomère du glycoside de l'acide hydroxy-sulfonique, prothioconazole-α-hydroxy-desthio, prothioconazole-triazolinone, prothioconazole
Racines de betterave à sucre	Prothioconazole-desthio	Prothioconazole-triazolinone

NATURE DES RÉSIDUS DANS LES VÉGÉTAUX – Arachide		
Position du marqueur radioactif	[Phényle-^{14}C]-prothioconazole	[Triazole-3,5-^{14}C]-prothioconazole
Site d'essai	Chambre de croissance à climat contrôlé dans une serre.	Chambre de croissance à climat contrôlé dans une serre.
Traitement	Traitement à l'aide d'un pulvérisateur sur rails informatisé.	Traitement à l'aide d'un pulvérisateur sur rails informatisé.
Dose	Trois applications à 297 g m.a./ha, 299 g m.a./ha, 297,3 g m.a./ha pour une dose d'application totale de 895 g m.a./ha.	Trois applications à environ 299 g m.a./ha pour une dose d'application totale de 897 g m.a./ha.
Calendrier des traitements	Traitements faits aux jours 94, 114 et 136 après la plantation, aux stades BBCH 66, 71 et 75; avec des intervalles de 20 à 22 jours entre les traitements.	Traitements faits aux jours 93, 113 et 134 après la plantation, aux stades BBCH 66, 71 et 75; avec des intervalles de 20 à 21 jours entre les traitements.
DAAR	21 jours	14 jours
Sommaire	On a retrouvé la majorité des RRT dans le foin d'arachide (107,51 ppm), avec seulement 0,3 ppm dans les arachides écalées. Les résidus extractibles totaux étaient de l'ordre de 93,8 % des RRT dans le foin d'arachide. Avec un reflux d'hexane, on a pu extraire 91,8 % des RRT dans les arachides écalées. Par dispersion dans une matrice en phase solide (en anglais, MSPD) et utilisation de micro-ondes on a pu extraire des arachides écalées 87,3 % des RRT.	On a retrouvé la majorité des RRT dans le foin d'arachide (47,38 ppm), avec seulement 1,4 ppm dans les arachides écalées. Les résidus extractibles totaux étaient de l'ordre de 94,6 à 98 %, avec moins de 5,4 % des résidus demeurant non extractibles.

Métabolites détectés	Principaux métabolites (> 10 % des RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)
Position du marqueur radioactif	[Triazole-3,5-^{14}C]-prothioconazole	
Foin d'arachide	Prothioconazole-desthio	Prothioconazole, prothioconazole-3-OH-desthio, prothioconazole-4-OH-desthio, prothioconazole-triazolinone, acide sulfonique de prothioconazole, dimère de prothioconazole (disulfure), prothioconazole-desthio-phényle-cystéine, isomères de prothioconazole-dihydroxydiène et de l'acide sulfonique de dihydroxyoléfine, glycosides d'isomères de prothioconazole-OH-desthio, malonyl-glycosides d'isomères de prothioconazole-OH-desthio, glycosides de prothioconazole-desthio-dihydroxyoléfine, glycosides prothioconazole-trizolyl-éthanol, prothioconazole-trizolyl-éthanol, triazolylalanine, acide triazolylhydroxypropionique, acide triazolylacétique, glycoside de prothioconazole-3-OH-desthio, glycoside de prothioconazole-4-OH-desthio, glycoside de prothioconazole-desthio-dihydroxydiène
Arachides écalées	Triazolylalanine, acide triazolylhydroxypropionique	Prothioconazole-desthio, acides gras, acide triazolylacétique
Métabolites détectés	**Principaux métabolites (> 10 % des RRT)**	**Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)**
Position du marqueur radioactif	**[Phényle-^{14}C]-prothioconazole**	
Foin d'arachide	Prothioconazole-desthio, isomères des glycosides de prothioconazole-hydroxy-desthio	Prothioconazole, prothioconazole-3-OH-desthio, prothioconazole-4-OH-desthio, prothioconazole-3/4-OH-desthio*, prothioconazole-triazolinone, acide sulfonique de prothioconazole, disulfure de prothioconazole, isomères de prothioconazole-desthio-hydroxy-diényle-cystéine, somme des isomères de l'acide sulfonique de prothioconazole-dihydroxy-diène et de l'acide sulfonique de prothioconazole-dihydroxy-oléfine, glycosides de prothioconazole-OH-desthio
Arachides écalées	Somme des acides gras, isomères des glycosides de prothioconazole-hydroxy-desthio	Acide sulfonique de prothioconazole, glycosides de prothioconazole-OH-desthio, isomères de prothioconazole-desthio-hydroxy-diényle-cystéine

* discrimination impossible entre les isomères		
ÉTUDE SUR LES CULTURES DE ROTATION EN MILIEU CLOS – Bette à cardes, navet, blé		
Position du marqueur radioactif	[phényle-UL-^{14}C]-prothioconazole	[triazole-3,5-^{14}C]-prothioconazole
Méthode d'application	La substance à l'essai a été dissoute dans l'ACN et mélangée avec une solution de prothioconazole non radioactif, puis pulvérisée sur un sol nu.	La substance à l'essai a été mélangée avec une solution de prothioconazole non radioactif, le blanc de la formulation JAU6476 480 SC, de l'ACN et de l'eau, puis pulvérisée sur un sol nul.
Dose d'application	578 g m.a./ha	1 : 204 g m.a./ha 2 : 217 g m.a./ha 3 : 201 g m.a./ha 4 : 193 g m.a./ha Total : 815 g m.a./ha
Nombre d'applications	Une	Quatre
Calendrier des traitements	28, 146 et 269 jours avant la plantation des cultures de rotation.	Applications faites à intervalles de 14 jours, avec la dernière application faite 30, 125 et 366 jours avant la plantation des cultures de rotation.
DAAR (jours)	Sans objet	Sans objet
On a étudié la distribution globale des RRT dans les denrées de rotation suivantes : bette à cardes, navet et blé. Dans l'étude avec le marqueur en position phényle, les RRT étaient les plus élevés dans la paille et le foin de blé, et ce, pour tous les délais avant plantation. Dans l'étude avec le marqueur en position triazole, les RRT étaient les plus élevés dans les grains, le foin et la paille de blé. Dans l'étude avec le marqueur en position phényle, les résidus extractibles totaux représentaient de 61 à 87 % des RRT pour la bette à cardes, les racines et le feuillage de navet. Les résidus n'ayant pas pu être extraits étaient de l'ordre de 13 à 39 % des RRT (< 0,009 ppm). Dans la paille de blé, les résidus extractibles représentaient 93,9 à 99 % des RRT. Dans le foin et le fourrage de blé, les résidus extractibles comptaient pour 72 à 94 % des RRT, les résidus non extractibles représentant 5,7 à 28,1 % des RRT (< 0,029 ppm). Seulement 26,6 % des RRT ont pu être extraits des grains de blé, avec une portion de 72,7 % demeurant non extractible (< 0,005 ppm). Pour l'étude avec le marqueur en position triazole, les résidus extractibles totaux, dans toutes les denrées et avec tous les délais de plantation, étaient de l'ordre de 92 à 102 %.		
Métabolites détectés	**Principaux métabolites (> 10 % des RRT)**	**Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)**
Position du marqueur radioactif	[Phényle-^{14}C]-prothioconazole	
Bette à cardes [délais avant la plantation (DP) 28, 146] [DP 28] [DP 146]	Prothioconazole-desthio Glycoside de prothioconazole-desthio-dihydroxy-oléfine (isomère 1) Glycoside de prothioconazole-hydroxy-desthio (isomère 3)	Prothioconazole, prothioconazole-desthio, glycoside de prothioconazole-benzylpropyldiol, acide sulfonique de prothioconazole, prothioconazole-triazolinone, prothioconazole-4-hydroxy-desthio, prothioconazole-3-hydroxy-desthio, prothioconazole-α-hydroxy-desthio, prothioconazole-α-acétoxy-desthio, disulfure de prothioconazole, glycoside de prothioconazole-desthio-dihydroxy-oléfine (isomère 1), glycoside de prothioconazole-desthio-dihydroxy-oléfine (isomère 2),

		glycoside de prothioconazole-hydroxy-desthio (isomère 3)
Feuilles de navet [DP 28, 269] [DP 28, 146, 269] [DP 28]	Prothioconazole-desthio Glycoside de prothioconazole-desthio-dihydroxy-oléfine (isomère 2) Glycoside de prothioconazole-hydroxy-desthio (isomère 3)	Prothioconazole, prothioconazole-desthio, glycoside de prothioconazole-benzylpropyldiol, acide sulfonique de prothioconazole, prothioconazole-triazolinone, prothioconazole-4-hydroxy-desthio, prothioconazole-6-hydroxy-desthio, prothioconazole-3-hydroxy-desthio, prothioconazole-α-hydroxy-desthio, disulfure de prothioconazole, prothioconazole-benzylpropyldiol, glycoside de prothioconazole-desthio-dihydroxy-oléfine (isomère 1), glycoside de prothioconazole-hydroxy-desthio (isomère 1), glycoside de prothioconazole-hydroxy-desthio (isomère 3)
Racine de navet [DP 28] [DP 28, 146, 269]	Prothioconazole-3-hydroxy-desthio, prothioconazole-4-hydroxy-desthio, glycoside of prothioconazole-desthio-hydroxy-oléfine (isomère 1), glycoside de prothioconazole-desthio-hydroxy-oléfine (isomère 2), glycoside de prothioconazole-hydroxy-desthio (isomère 3) Prothioconazole-desthio	Prothioconazole, glycoside de prothioconazole-benzylpropyldiol, prothioconazole-triazolinone, prothioconazole-4-hydroxy-desthio, prothioconazole-6-hydroxy-desthio, prothioconazole-3-hydroxy-desthio, prothioconazole-α-hydroxy-desthio, disulfure de prothioconazole, prothioconazole-benzylpropyldiol, glycoside de prothioconazole-desthio-dihydroxy-oléfine (isomère 1), glycoside de prothioconazole-desthio-dihydroxy-oléfine (isomère 2), glycoside de prothioconazole-hydroxy-desthio (isomère 1), glycoside de prothioconazole-hydroxy-desthio (isomère 3)
Fourrage de blé [DP 28] [DP 146, 269]	Prothioconazole-desthio Glycoside de prothioconazole-desthio-dihydroxy-oléfine (isomère 1), glycoside de prothioconazole-desthio-dihydroxy-oléfine (isomère 2)	Prothioconazole-desthio, glycoside de prothioconazole-benzylpropyldiol, acide sulfonique de prothioconazole, prothioconazole-triazolinone, prothioconazole-4-hydroxy-desthio, prothioconazole-6-hydroxy-desthio, prothioconazole-3-hydroxy-desthio, prothioconazole-α-hydroxy-desthio, prothioconazole-α-acétoxy-desthio, disulfure de prothioconazole, glycoside de prothioconazole-desthio-dihydroxy-oléfine (isomère 1), glycoside de prothioconazole-desthio-dihydroxy-oléfine (isomère 2), glycoside de prothioconazole-hydroxy-

		desthio (isomère 2), glycoside de prothioconazole-hydroxy-desthio (isomère 3)
Foin de blé [DP 28, 146] [DP 28] [DP 146, 269] [DP 28, 146, 269]	Prothioconazole-desthio acide sulfonique de prothioconazole Glycoside de prothioconazole-desthio-dihydroxy-oléfine (isomère 1) Glycoside de prothioconazole-desthio-dihydroxy-oléfine (isomère 2)	Prothioconazole-desthio, acide sulfonique de prothioconazole, prothioconazole-triazolinone, prothioconazole-4-hydroxy-desthio, prothioconazole-3-hydroxy-desthio, prothioconazole-α-hydroxy-desthio, prothioconazole-α-acétoxy-desthio, disulfure de prothioconazole, glycoside de prothioconazole-desthio-dihydroxy-oléfine (isomère 1), glycoside de prothioconazole-hydroxy-desthio (isomère 2), glycoside de prothioconazole-hydroxy-desthio (isomère 3)
Paille de blé [DP 269] [DP 146]	Acide sulfonique de prothioconazole, glycoside deprothioconazole-desthio-dihydroxy-oléfine (isomère 2) Glycoside de prothioconazole-hydroxy-desthio (isomère 2)	Prothioconazole, prothioconazole-desthio, glycoside de prothioconazole-benzylpropyldiol, acide sulfonique de prothioconazole, prothioconazole-triazolinone, prothioconazole-6-hydroxy-desthio, prothioconazole-4-hydroxy-desthio, prothioconazole-3-hydroxy-desthio, prothioconazole-α-hydroxy-desthio, prothioconazole-benzylpropyldiol, prothioconazole-α-acétoxy-desthio, disulfure de prothioconazole, glycoside de prothioconazole-desthio-dihydroxy-oléfine (isomère 1), glycoside de prothioconazole-desthio-dihydroxy-oléfine (isomère 2), glycoside de prothioconazole-hydroxy-desthio (isomère 1), glycoside de prothioconazole-hydroxy-desthio (isomère 2), glycoside de prothioconazole-hydroxy-desthio (isomère 3)
Grains de blé [DP 28]	--	Prothioconazole-desthio, prothioconazole-3-hydroxy-desthio, prothioconazole-4-hydroxy-desthio, prothioconazole-α-hydroxy-desthio
Métabolites détectés	**Principaux métabolites (> 10 % des RRT)**	**Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)**
Position du marqueur radioactif	[Triazole-3,5-^{14}C]-prothioconazole	
Bette à cardes [DP 125] [DP 30, 125, 366]	Acide triazolylacétique Triazolylalanine, THPA	Triazolyl-éthanol, prothioconazole-desthio, acide triazolylacétique

Feuilles de navet [DP 30, 125, 366]	Triazolylalanine	THPA, acide triazolylacétique, glycoside de triazolyl-éthanol, triazolyl-éthanol, prothioconazole-α-hydroxy-desthio, prothioconazole-desthio
Racine de navet [DP 30, 125, 366]	Triazolylalanine	THPA, acide triazolylacétique, glycoside de triazolyl-éthanol, triazolyl-éthanol, prothioconazole-α-hydroxy-desthio, prothioconazole-desthio
Foin de blé [DP 30, 125, 366]	Triazolylalanine THPA, acide triazolyacétique	Glycoside de triazolyl-éthanol, triazolyl-éthanol, prothioconazole-α-hydroxy-desthio, prothioconazole-desthio
Fourrage de blé [DP 30, 125, 366]	Triazolylalanine, THPA	Acide triazolylacétique, glycoside de triazolyl-éthanol, triazolyl-éthanol, prothioconazole-α-hydroxy-desthio, prothioconazole-desthio, acide triazolylacétique/THPA,
Paille de blé [DP 30, 125, 366]	Triazolylalanine THPA, acide triazolyacétique	Acide triazolylacétique/THPA, glycoside de triazolyl-éthanol, triazolyl-éthanol, prothioconazole-α-hydroxy-desthio, prothioconazole-desthio
Grains de blé [DP 30, 125, 366]	Triazolylalanine, acide triazolyacétique	THPA

NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA POULE PONDEUSE

Espèce	Dose		Durée du traitement (j)	Sacrifice
Poule	9,7 mg/kg p.c. (phényle)	10,4 mg/kg p.c. (triazole)	3 jours consécutifs	5 h

Chez les poules traitées au [phényle-UL-^{14}C]-prothioconazole, la radioactivité récupérée correspondait à 79,28 % de la DA. Environ 78,42 % de la DA a été éliminée dans les excrétats. Un total de 0,011 % de la DA a été récupéré dans les œufs, tandis que l'on estime à 0,85 % la proportion de DA présente dans les tissus et les organes. Une fraction importante de la DA a été absorbée dans l'intestin avant l'excrétion, comme l'indiquent les concentrations élevées de résidus dans les reins et le foie. La radioactivité récupérée correspondait à 66,37 % de la DA. Une fraction importante de la DA chez les poules traitées au [triazole-UL-^{14}C] prothioconazole a été éliminée dans les excrétats (65,61 %). Au total, on a récupéré 0,014 % de la radioactivité dans les œufs, et 0,75 %, dans les tissus et les organes.

Métabolites détectés	Principaux métabolites (> 10 % des RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)
Position du marqueur radioactif	[Phényle-^{14}C]-prothioconazole	
Foie	Prothioconazole-*O* ou *S*-glucuronide/prothioconazole-3-hydroxy-desthio; prothioconazole	Prothioconazole-desthio-3,4-dihydroxy-diényle-glucuronide, conjugué de sulfate de prothioconazole-hydroxy-desthio, conjugués de sulfate de prothioconazole-hydroxy-desthio, de prothioconazole-dihydroxy-desthio et de prothioconazole-hydroxy-methoxy-desthio, prothioconazole-dihydroxy-diène, prothioconazole-hydroxy-glucuronides, prothioconazole-4-hydroxy-desthio, prothioconazole-*N*-glucuronide, prothioconazole-4-hydroxy, prothioconazole-desthio, prothioconazole-S-méthyle
Gras	Prothioconazole-S-méthyle; prothioconazole-desthio; prothioconazole	prothioconazole-*O* ou *S*-glucuronide
Muscle	Prothioconazole-*O* ou *S*-glucuronide; prothioconazole	Prothioconazole-desthio-3,4-dihydroxy-dienyl-glucuronide, conjugués de sulfate de prothioconazole-hydroxy-desthio, de prothioconazole-dihydroxy-desthio et de prothioconazole-hydroxy-méthoxy-desthio, prothioconazole-dihydroxy-diène, prothioconazole-*N*-glucuronide, prothioconazole-4-hydroxy, prothioconazole-desthio, prothioconazole-S-méthyle
Œuf	Prothioconazole-*O* ou *S*-glucuronide; prothioconazole-desthio	Prothioconazole-4-hydroxy-desthio, prothioconazole, prothioconazole-S-méthyle
Métabolites détectés	Principaux métabolites (> 10 % des RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)
Position du marqueur radioactif	[Triazole-3,5-^{14}C]-prothioconazole	
Foie	Prothioconazole-*S*-glucuronide/prothioconazole-3-hydroxy-desthio, conjugués de sulfate de prothioconazole-hydroxy-desthio, de prothioconazole-dihydroxy-desthio et de prothioconazole-hydroxy-méthoxy-desthio; prothioconazole	1*H*-1,2,4-triazole, thiocyanate, prothioconazole-triazolyl-éthanol, conjugué de sulfate de prothioconazole-hydroxy-desthio, prothioconazole-4-hydroxy-desthio, prothioconazole-*N*-glucuronide, prothioconazole-4-hydroxy, prothioconazole-desthio, prothioconazole-S-méthyle

Gras	Prothioconazole-desthio; prothioconazole; prothioconazole-S-méthyle	Conjugués de sulfate de prothioconazole-hydroxy-desthio, de prothioconazole-dihydroxy-desthio et de prothioconazole-hydroxy-méthoxy-desthio, prothioconazole-*S*-glucuronide, prothioconazole-triazolyl-éthanol, 1*H*-1,2,4-triazole/thiocyanate
Muscle	1*H*-1,2,4-triazole; prothioconazole-triazolyl-éthanol	Thiocyanate, prothioconazole-*S*-glucuronide, prothioconazole-desthio, prothioconazole, prothioconazole-S-méthyle
Œuf	1*H*-1,2,4-triazole; prothioconazole-triazolyl-éthanol; prothioconazole-*S*-glucuronide/prothioconazole-4-hydroxy-desthio/prothioconazole-3-hydroxy-desthio	Thiocyanate, prothioconazole-desthio, prothioconazole, prothioconazole-S-méthyle

NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LES RUMINANTS

Espèce	Dose		Durée du traitement (j)	Sacrifice
Chèvre	246 ppm (phényle)	195 ppm (triazole)	3 jours consécutifs	5 h

La radioactivité récupérée correspondait à 67,57 % de la DA. On a récupéré un total de 0,02 % de la radioactivité dans le lait (0,020 – 0,071 ppm), et 0,96 % dans les tissus et les organes (6,092 ppm dans le foie, 6,762 ppm dans les reins, 0,084 – 0,106 ppm dans les muscles et 0,149 – 0,172 ppm dans le gras). Environ 66 % de la DA totale a été excrétée dans l'urine et les matières fécales. On a supposé que le reste de la DA avait été absorbé dans l'intestin avant l'excrétion. La radioactivité récupérée correspondait à 59,52 % de la DA. On a récupéré un total de 0,03 % de la radioactivité dans le lait (0,080 – 0,249 ppm), et 0,74 % dans les tissus et les organes (6,248 ppm dans le foie, 4,507 ppm dans les reins, 0,115 – 0,142 ppm dans les muscles et 0,109 – 0,213 ppm dans le gras). Environ 58 % de la DA totale a été excrétée dans l'urine et les matières fécales. On a supposé que le reste de la DA avait été absorbé dans l'intestin avant l'excrétion.

Métabolites détectés	Principaux métabolites (> 10 % des RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)
Position du marqueur radioactif	[Phényle-^{14}C]-prothioconazole	
Lait	Prothioconazole-*O*- ou *S*-glucuronide/prothioconazole-3-hydroxy-desthio	Prothioconazole-*N*-glucuronide, prothioconazole-4-hydroxy, prothioconazole-desthio, prothioconazole, prothioconazole-desthio-dihydroxy-diène, prothioconazole-4-hydroxy-desthio-glucuronide/prothioconazole-dihydroxy-desthio-glucuronide/prothioconazole-hydroxyméthoxy-desthio-glucuronide, prothioconazole-dihydroxy-diène, prothioconazole-desthio-glucuronide

Foie	Prothioconazole-*O*- ou *S*-glucuronide/prothioconazole-3-hydroxy-desthio, prothioconazole-4-hydroxy, prothioconazole	Prothioconazole-hydroxy-glucuronide, prothioconazole-4-hydroxy-desthio, prothioconazole-*N*-glucuronide, prothioconazole-desthio, prothioconazole-desthio-3,4-dihydroxy-diényl-glucuronide, prothioconazole-desthio-dihydroxy-diène, prothioconazole-4-hydroxy-glucuronide
Reins	Prothioconazole-*O*- ou *S*-glucuronide/prothioconazole-3-hydroxy-desthio, prothioconazole	Prothioconazole-4-hydroxy, prothioconazole-*N*-glucuronide, prothioconazole-desthio, prothioconazole-hydroxy-glucuronide, prothioconazole-4-hydroxy-glucuronide
Muscle	Prothioconazole-*O*- ou *S*-glucuronide/prothioconazole-3-hydroxy-desthio, prothioconazole	Prothioconazole-hydroxy-glucuronide, prothioconazole-4-hydroxy, prothioconazole-*N*-glucuronide, prothioconazole-desthio, prothioconazole-4-hydroxy-glucuronide
Gras	Prothioconazole-*O*- ou *S*-glucuronide/prothioconazole-3-hydroxy-desthio, prothioconazole-desthio, prothioconazole	Prothioconazole-4-hydroxy, prothioconazole-*N*-glucuronide, prothioconazole-hydroxy-glucuronide, prothioconazole-4-hydroxy-glucuronide
Métabolites détectés	**Principaux métabolites (> 10 % des RRT)**	**Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)**
Position du marqueur radioactif	**[triazole-^{14}C]-prothioconazole**	
Lait	Thiocyanate	Prothioconazole, prothioconazole-hydroxy-glucuronide, prothioconazole-lactoside, prothioconazole-*S*-glucuronide/ prothioconazole-3-hydroxy-desthio, prothioconazole-4-hydroxy, prothioconazole-desthio
Foie	Prothioconazole, prothioconazole-4-hydroxy	Thiocyanate, prothioconazole-hydroxy-glucuronide, prothioconazole-hydroxy-sulfate/conjugué de sulfate, prothioconazole-*S*-glucuronide/prothioconazole-3-hydroxy-desthio, prothioconazole-4-hydroxy-desthio, prothioconazole-*N*-glucuronide, prothioconazole-desthio, prothioconazole-S-méthyle
Reins	prothioconazole, prothioconazole-*S*-glucuronide/ prothioconazole-3-hydroxy-desthio	Thiocyanate, prothioconazole-4-hydroxy-glucuronide, prothioconazole-hydroxy-glucuronide, prothioconazole-*N*-glucuronide, prothioconazole-4-hydroxy, prothioconazole-desthio

Muscle	Thiocyanate, prothioconazole-*S*-glucuronide/prothioconazole-3-hydroxy-desthio	Prothioconazole, prothioconazole-4-hydroxy-glucuronide, prothioconazole-hydroxy-glucuronide, prothioconazole-*N*-glucuronide/prothioconazole-4-hydroxy, prothioconazole-desthio
Gras	Prothioconazole, thiocyanate, prothioconazole-hydroxy-glucuronide, prothioconazole-*S*-glucuronide/prothioconazole-3-hydroxy-desthio, prothioconazole-desthio	Prothioconazole-*N*-glucuronide/prothioconazole-4-hydroxy

STABILITÉ À L'ENTREPOSAGE DES RÉSIDUS DÉRIVÉS DU PROTHIOCONAZOLE et DU PROTHIOCONAZOLE-DESTHIO DANS LES MATRICES VÉGÉTALES

Les études de stabilité à l'entreposage ont été faites sur des tomates, de la purée de tomate, des graines et de l'huile de canola, des feuilles de moutarde, des racines de navet, du son, de la farine, du fourrage, des grains et de la paille de blé. On a enrichi les échantillons individuellement avec du prothioconazole et du prothioconazole-desthio. Les données résultant de ces études ont été étendues aux matrices énumérées ci-dessous. Les résidus dérivés du prothioconazole et les résidus du prothioconazole-desthio sont stables jusqu'à un an (rapport provisoire). On ne s'attend pas à ce que la perte de résidus dérivés du prothioconazole et de résidus du prothioconazole-desthio dépasse 30 % après 42 mois.

Matrice	Température (°C)	Durée réelle d'entreposage
Orge – grains, foin et paille	-30,0 à -4,8	824 – 1 269 j (27,1 – 41,7 mois)
Haricots – secs, écalés	-24 à -22	490 – 536 j (16,1 – 17,6 mois)
Canola – graines, tourteau, huile raffinée	-30,0 à -4,8	867 – 1 265 j (28,5 – 41,6 mois)
Feuilles de moutarde	-30,0 à -4,8	1 135 – 1 263 j (37,3 – 41,5 mois)
Pois – secs, écalés	-24 à -22	494 – 542 j (16,2 – 17,8 mois)
Arachide – arachides écalées, tourteau, huile raffinée, arachides rôties à sec, beurre d'arachide, foin	-30,0 à -4,8	911 – 1 214 j (31 – 39,9 mois)
Riz – grains, riz poli, son et balle	-30,0 à -4,8	902 – 1 240 j (30 – 40,8 mois)
Navet – racines, feuillage	-30,0 à -4,8	1 136 – 1 243 j (37,3 – 40,8 mois)
Blé – fourrage, grains, foin, paille, fractions de grains aspirées, son, germe, farine, remoulages bis	-30,0 à -4,8	854 – 1 285 j (28,1 – 42 mois)

STABILITÉ À L'ENTREPOSAGE DES RÉSIDUS DÉRIVÉS DU PROTHIOCONAZOLE, DU PROTHIOCONAZOLE-DESTHIO ET DU PROTHIOCONAZOLE-4-HYDROXY DANS DES MATRICES DE GRAS

Le demandeur doit présenter des données pour confirmer la stabilité des métabolites du prothioconazole, du prothioconazole-desthio et du prothioconazole-4-hydroxy dans le gras pour une durée de 45 jours à des concentrations alimentaires accrues de 1,4 et 4,7 fois.

Sommaire des résidus dans les essais sur le terrain – avec du prothioconazole.									
Matrice végétale	Dose d'application [kg m.a./ha]	DAAR (jours)	Résidus (ppm)						
			n	Min.	Max.	MPEET[i]	Médiane	Moyenne	Écart-type
ORGE (utilisation proposée = 0,400 kg m.a./ha/saison, DAAR 30 j)									
Résidus totaux dérivés du prothioconazole									
Orge – Grains	0,321 – 0,348	30 – 71	49	< 0,02	0,158	0,151	0,022	0,04	0,041
Orge – Foin	0,321 – 0,348	12 – 16	49	0,317	6,59	5,95	1,22	1,72	1,39
Orge – Paille	0,321 – 0,348	30 – 71	50	< 0,05	1,871	1,65	0,304	0,554	0,51
Résidus de 1,2,4–triazole									
Orge – Grains	0,321 – 0,348	30 – 71	50	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
Orge – Foin	0,321 – 0,348	12 – 16	49	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
Orge – Paille	0,321 – 0,348	30 – 71	50	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
Résidus de conjugués de triazole									
Orge – Grains	0,321 – 0,348	30 – 71	50	< 0,10	0,915	0,909	0,239	0,3	0,215
Orge – Foin	0,321 – 0,348	12 – 16	49	< 0,05	0,547	0,445	0,135	0,134	0,104
Orge – Paille	0,321 – 0,348	30 – 71	50	< 0,1	0,385	0,359	0,05	0,09	0,093
CANOLA (utilisation proposée = 0,400 kg m.a./ha/saison, DAAR 36 j)									
Résidus totaux dérivés du prothioconazole									
Graines de canola	0,39 – 0,42	36 – 83	44	< 0,020	0,097	0,086	0,01	0,015	0,0169
Résidus de 1,2,4-triazole									
Graines de canola	0,39 – 0,42	36 – 83	44	< 0,020	< 0,020	< 0,020	0,01	0,01	0
Résidus de conjugués de triazole									
Graines de canola	0,39 – 0,42	36 – 83	44	0,064	0,848	0,716	0,311	0,321	0,124
HARICOTS ET POIS SECS (utilisation proposée = 0,600 kg m.a./ha/saison, DAAR 7 j)									
Résidus totaux dérivés du prothioconazole									
Pois – secs écalés	0,595 – 0,615	7 – 8	26	< 0,05	0,684	0,661	0,025	0,156	0,219
Haricots – secs écalés	0,598 – 0,650	7 – 8	20	< 0,05	0,288	0,243	0,025	0,062	0,072
Résidus de 1,2,4-triazole									
Pois – secs écalés	0,595 – 0,615	7 – 8	26	< 0,01	0,011	0,01	0,005	0,005	0,001
Haricots –	0,598 – 0,650	7 – 8	20	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0

Sommaire des résidus dans les essais sur le terrain – avec du prothioconazole.									
Matrice végétale	Dose d'application [kg m.a./ha]	DAAR (jours)	Résidus (ppm)						
			n	Min.	Max.	MPEET[i]	Médiane	Moyenne	Écart-type
Résidus de conjugués de triazole									
Pois – secs écalés	0,595 – 0,615	7 – 8	26	< 0,05	0,789	0,775	0,085	0,177	0,213
Haricots – secs écalés	0,598 – 0,650	7 – 8	20	< 0,02	0,311	0,249	0,045	0,08	0,093
ARACHIDE (utilisation proposée = 0,800 kg m.a./ha/saison, DAAR 14 j)									
Résidus totaux dérivés du prothioconazole									
Arachide – écalée	0,792 – 0,823	13 – 15	24	< 0,02	< 0,02	< 0,02	0,01	0,01	0
Arachide – Foin	0,792 – 0,823	13 – 15	24	0,989	4,458	3,63	2,657	2,612	0,884
Résidus de 1.2.4-triazole									
Arachide – écalée	0,792 – 0,823	13 – 15	24	< 0,02	0,02	< 0,02	0,01	0,01	0
Arachide – Foin	0,792 – 0,823	13 – 15	24	< 0,02	< 0,02	< 0,02	0,01	0,01	0
Résidus de conjugués de triazole									
Arachide – écalée	0,792 – 0,823	13 – 15	24	0,162	3,903	3,39	0,827	1,158	1,127
Arachide – Foin	0,792 – 0,823	13 – 15	24	< 0,10	1,278	1,244	0,176	0,323	0,361
RIZ (utilisation proposée = 0,320 kg m.a./ha/saison, DAAR 40 j)									
Résidus totaux dérivés du prothioconazole									
Riz – grains	0,38 – 0,41	40 – 67	32	< 0,02	0,222	0,191	0,01	0,031	0,048
Riz – paille	0,38 – 0,41	40 – 67	32	< 0,05	1,277	1,189	0,432	0,464	0,319
Résidus de 1.2,4-triazole									
Riz – grains	0,38 – 0,41	40 – 67	32	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
Riz – paille	0,38 – 0,41	40 – 67	32	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
Résidus de conjugués de triazole									
Riz – Grains	0,38 – 0,41	40 – 67	32	< 0,05	0,571	0,553	0,025	0,103	0,148
Riz – paille	0,38 – 0,41	40 – 67	32	< 0,05	0,506	0,478	0,025	0,088	0,122

Sommaire des résidus dans les essais sur le terrain – avec du prothioconazole.									
Matrice végétale	Dose d'application [kg m.a./ha]	DAAR (jours)	Résidus (ppm)						
			n	Min.	Max.	MPEET[1]	Médiane	Moyenne	Écart-type
BLÉ (utilisation proposée = 0,400 kg m.a./ha/saison, DAAR 30 j)									
Résidus totaux dérivés du prothioconazole									
Blé – foin	0,315 – 0,350	12 – 17	66	0,288	3,571	3,543	1,269	1,42	0,97
Blé – Grains	0,315 – 0,350	10; 30 – 57	66	< 0,02	0,061	0,045	0,01	0,014	0,011
Blé – paille	0,315 – 0,350	10; 30 – 57	64	0,106	1,96	1,899	0,35	0,577	0,471
Blé – fourrage	0,320 – 0,336	7	46	0,061	6,987	5,842	1,352	1,401	1,268
Résidus de 1,2,4-triazole									
Blé – foin	0,315 – 0,350	12 – 17	66	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
Blé – grains	0,315 – 0,350	10; 30 – 57	66	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
Blé – paille	0,315 – 0,350	10; 30 – 57	66	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
Blé – fourrage	0,320 – 0,336	7	46	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
Résidus de conjugués de triazole									
Blé – foin	0,315 – 0,350	12 – 17	66	0,018	0,665	0,631	0,204	0,22	0,124
Blé – grains	0,315 – 0,350	10; 30 – 57	66	0,098	1,76	1,76	0,46	0,534	0,32
Blé – paille	0,315 – 0,350	10; 30 – 57	64	< 0,025	0,495	0,449	0,063	0,095	0,104
Blé – fourrage	0,320 – 0,336	7	46	< 0,01	0,175	0,173	0,038	0,05	0,042

[1] MPEET = Moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
[2] Dans un essai sur le terrain, la dose totale d'application était de 0,420 kg m.a./ha; on souligne que cet essai n'incluait pas les concentrations de résidus maximales pour aucun des métabolites

Sommaire des données sur les résidus dans les cultures de rotation après un premier traitement avec du prothioconazole									
Denrée	Dose [kg m.a./ha]	Délai avant plantation (DP) (jours)	Concentration de résidus (ppm)[1]						
			n	Min.	Max.	MPEET[2]	Médiane (MéREC[3])	Moyenne (MoREC[4])	Écart-type
Résidus totaux dérivés du prothioconazole									
Feuilles de moutarde	0,81	31 – 34	6	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,025	0,025	0
Racines de navet	0,81	31 – 34	6	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,025	0,025	0
Feuilles de navet	0,81	31 – 34	6	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,025	0,025	0
Fourrage de blé	0,81	28 – 30	6	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,025	0,025	0

Sommaire des données sur les résidus dans les cultures de rotation après un premier traitement avec du prothioconazole									
Denrée	Dose [kg m.a./ha]	Délai avant plantation (DP) (jours)	Concentration de résidus (ppm)[1]						
			n	Min.	Max.	MPEET[2]	Médiane (MéREC[3])	Moyenne (MoREC[4])	Écart-type
Foin de blé	0,81	28 – 30	6	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,025	0,025	0
Grains de blé	0,81	28 – 30	6	< 0,02	< 0,02	< 0,02	0,01	0,01	0
Paille de blé	0,81	28 – 30	6	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,025	0,025	0
Résidus de 1*H*-1,2,4-triazole									
Feuilles de moutarde	0,81 – 0,82	31 – 34	6	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
		104 – 119	6	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
Racines de navet	0,81	31 – 34	6	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,025	0,025	0
		104 – 119	6	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,025	0,025	0
Feuilles de navet	0,81	31 – 34	6	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
		104 – 119	6	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
Fourrage de blé	0,81	28 – 30	6	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
		119 – 120	6	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
Foin de blé	0,81	28 – 30	6	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
		119 – 120	6	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
Grains de blé	0,81	28 – 30	6	< 0,01	0,01	0,01	0,005	0,007	0,002
		119 – 120	6	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
Paille de blé	0,81	28 – 30	6	< 0,01	0.01	0.01	0,005	0,007	0,002
		119 – 120	6	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,005	0,005	0
Résidus de conjugués de triazole									
Feuilles de moutarde	0,81 – 0,82	31 – 34	6	0,102	0,313	0,311	0,253	0,222	0,097
		104 – 119	6	0,081	0,392	0,309	0,142	0,182	0,115
Racines de navet	0,81	31 – 34	6	0,301	0,567	0,533	0,366	0,405	0,105
		104 – 119	6	0,066	0,201	0,191	0,104	0,123	0,055
Feuilles de navet	0,81	31 – 34	6	0,263	0,484	0,449	0,331	0,355	0,08
		104 – 119	6	0,095	0,254	0,242	0,198	0,178	0,068
Fourrage de blé	0,81	28 – 30	6	0,08	1,174	1,114	0,304	0,499	0,488
		119 – 120	6	0,164	0,333	0,311	0,29	0,266	0,071
Foin de blé	0,81	28 – 30	6	0,303	2,025	1,942	0,923	1,067	0,731
		119 – 120	6	0,406	0,763	0,717	0,542	0,563	0,135
Grains de blé	0,81	28 – 30	6	0,71	3,465	3,42	2,224	2,139	1,188
		119 – 120	6	0,615	1,754	1,739	1,011	1,122	0,509

Sommaire des données sur les résidus dans les cultures de rotation après un premier traitement avec du prothioconazole									
Denrée	Dose [kg m.a./ha]	Délai avant plantation (DP) (jours)	Concentration de résidus (ppm)[1]						
			n	Min.	Max.	MPEET[2]	Médiane (MéREC[3])	Moyenne (MoREC[4])	Écart-type
Paille de blé	0,81	28 – 30	6	0,074	0,719	0,671	0,366	0,371	0,269
		119 – 120	6	0,103	0,278	0,27	0,189	0,19	0,072

[1] Pour le calcul des valeurs de MPEET, du minimum et du maximum, on a utilisé la valeur de LQ (< 0,01, < 0,02 ou < 0,05 ppm) pour les résidus signalés comme étant sous la LQ. Pour le calcul de la médiane, de la moyenne et de l'écart-type, on a utilisé la ½LQ des résidus signalés comme étant sous la LQ.
[2] MPEET = Moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
[3] MéREC = Médiane des résidus en essais contrôlés
[4] MoREC = Moyenne des résidus en essais contrôlés

FACTEURS DE CONCENTRATION MOYENS PENDANT LA TRANSFORMATION POUR LES RÉSIDUS DÉRIVÉS DU PROTHIOCONAZOLE				
Produit alimentaire brut (PAB)	Denrée transformée	Résidus totaux dérivés du prothioconazole	1,2,4-triazole	Résidus de conjugués de triazole
Canola	Tourteau	< 0,7	NC	2,9
	Huile raffinée	< 0,7	NC	< 0,02
Arachide	Tourteau	> 7,9	> 1,9	1,9
	Huile raffinée	NC	NC	< 0,01
	Arachides rôties à sec	NC	> 12,5	0,5
	Beurre d'arachide	NC	> 11,9	0,6
Riz	Grains polis	< 0,1	NC	0,5
	Son	0,6	NC	6,9
	Écales	4,4	NC	0,3
Blé	Fractions de grains aspirées	245	NC	0,3
	Son	2,4	NC	3,1
	Farine	< 0,4	NC	0,5
	Germe	2	NC	3,6
	Finots	0,6	NC	0,6
	Remoulages bis	1	NC	1,5

ALIMENTATION DU BÉTAIL
Les charges alimentaires théoriques maximales (CATM) sont : 12,97 ppm (bœuf); 20,86 ppm (vache laitière); 0,45 ppm (volaille) et 2,71 ppm (porc).

Tissus/Matrices	Dose dans le régime alimentaire	Concentration moyenne de résidus (ppm)	Concentration de résidus attendue (ppm)
Lait entier	29,5	0,0075	0,0053 ppm (selon une CATM de 20,86 ppm et un rapport des résidus en fonction des aliments [R/F] de 0,00025).
	98,4	0,0077	
Gras	9,9	0,075	0,1580 ppm (selon une CATM de 20,86 ppm et un rapport des résidus en fonction des aliments [R/F] de 0,0075).
	29,5	0,075	
	98,4	0,087	
Reins	9,9	0,073	0,156 ppm (selon une CATM de 20,86 ppm et l'équation y = 0,0082× - 0,015)
	29,5	0,207	
	98,4	0,795	
Foie	9,9	0,099	0,1984 ppm (selon une CATM de 20,86 ppm et l'équation y = 0077× + 0,0378)
	29,5	0,277	
	98,4	0,796	
Muscles	29,5	0,015	0,0106 ppm (selon une CATM de 20,86 ppm et un rapport des résidus en fonction des aliments [R/F] de 0,00051).
	98,4	0,015	

LMR PROPOSÉES (en fonction du calculateur de LMR)	
Grains d'orge	0,35 ppm
Canola, colza, moutarde cultivée	0,15 ppm
Pois chiches, lentilles	0,9 ppm
Grains de blé	0,07 ppm
Gras de bœuf, de mouton, de cheval, de chèvre	0,1 ppm
Lait; foie de volaille; viande de bovin, de mouton, de cheval et de chèvre	0,02 ppm
Sous-produits de la viande de porc	0,05 ppm
Sous-produits de la viande de bovin, de mouton, de cheval et de chèvre	0,2 ppm

Tableau 2 Aperçu de la chimie des résidus dans les aliments, d'après des études sur le métabolisme et l'évaluation du risque

ÉTUDES SUR LES VÉGÉTAUX			
DÉFINITION DES RÉSIDUS PRÉOCCUPANTS AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI ET DE L'ÉVALUATION DU RISQUE **Cultures principales** **Cultures de rotation**		Prothioconazole, prothioconazole-desthio	
PROFIL MÉTABOLIQUE DANS DIVERSES CULTURES		Le profil métabolique est semblable dans trois différentes cultures (arachide, blé, betterave à sucre)	
ÉTUDES SUR LES ANIMAUX – Volaille et ruminants			
DÉFINITION DES RÉSIDUS PRÉOCCUPANTS AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI		Prothioconazole, prothioconazole-desthio et leurs conjugués	
DÉFINITION DES RÉSIDUS PRÉOCCUPANTS AUX FINS DE L'ÉVALUATION DU RISQUE		Prothioconazole, prothioconazole-desthio and prothioconazole-4-hydroxy (et leurs conjugués)	
PROFIL MÉTABOLIQUE CHEZ LES ANIMAUX		Il y avait des différences quantitatives et qualitatives chez la volaille et les ruminants, mais cela n'affecte pas l'évaluation globale du profil.	
RÉSIDUS LIPOSOLUBLES		Oui	
RISQUE ALIMENTAIRE associé à la consommation de nourriture et d'eau			
Risque alimentaire chronique autre que cancérogène **DJA = 0,004 mg/kg p.c.** **CPE = 25,1 µg/L(niveau 2)** **Les données concernant les aliments transformés comprennent les MoREC, les facteurs de transformation expérimentaux et les valeurs marchandes pour les arachides et le riz.**	**POPULATION**	**RISQUE ESTIMÉ (% de la DJA)**	
		Nourriture transformée	**Nourriture transformée + CPE**
	Tous les nourrissons de moins de 1 an	7,3	50,7
	Enfants de 1 à 2 ans	22	41,6
	Enfants de 3 à 5 ans	15,1	33,5
	Enfants de 6 à 12 ans	9,2	21,9
	Jeunes de 13 à 19 ans	4,6	14,2
	Adultes de 20 à 49 ans	3,3	15,6
	Adultes de 50 ans et plus	2,9	15,9
	Population totale	5,1	18,3
Risque alimentaire chronique autre que cancérogène **DJA = 0,002 mg/kg p.c.**	**Femmes de 13 ans et plus**	6,3	30,9

Analyse du risque alimentaire aigu, 95e centile CPE = 25,6 µg/L (niveau 2)	POPULATION	RISQUE ESTIMÉ (% de la DARf)	
		Nourriture transformée	Nourriture transformée + CPE
DARf = 0,002 mg/kg p.c.	Femmes de 13 ans et plus	15,8	71,5

Annexe III Évaluation environnementale

Tableau 1 Propriétés physiques et chimiques du prothioconazole ayant une incidence sur l'environnement

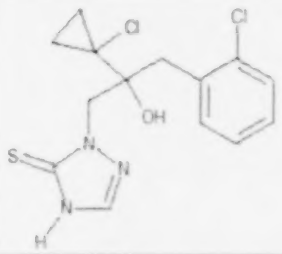
Propriété	Valeur	Commentaires
Structure chimique Prothioconazole (JAU6476) 2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophényl)-2-hydroxypropyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione		n° CAS 178928-70-6 Poids moléculaire : 344,264 g/mole Formule moléculaire : $C_{14}H_{15}Cl_2N_3OS$
Solubilité dans l'eau à 20 °C	**pH** — **Solubilité (mg/L)** 4 — 5 8 — 300 9 — 2 000	La solubilité dans l'eau dépend du pH. Le produit a une faible solubilité lorsque le pH est acide et une très grande solubilité lorsque le pH est basique
Pression de vapeur	$<< 4 \times 10^{-7}$ Pa ($<< 3{,}00025 \times 10^{-9}$ mm Hg) à 20 et 25 °C	Cette valeur signifie qu'il est peu probable que la volatilité soit une voie importante de dissipation.
Constante de la loi d'Henry	$4{,}6 \times 10^{-7}$ Pa × m³/mole $4{,}5 \times 10^{-12}$ atm × m³/mole $1/H = 5{,}3 \times 10^{6}$	Valeur calculée par les examinateurs. D'après cette valeur, on s'attend à ce que le prothioconazole ne soit pas volatil à partir de plans d'eau ou de sols humides, aux termes de l'EPA (1975).
Log K_{oc}	**pH** — **log K_{oc}** Eau — 4,05 4 — 4,16 7 — 3,82 9 — 2,0	Ces valeurs indiquent un potentiel d'accumulation dans les tissus biologiques à pH ≤ 7.
pK_a	$pK_a = 6.9$	Prédomine sous forme d'anion à pH neutre ou basique
Absorption UV-visible	Maximum à $\lambda = 275$ nm Aucune absorption à $\lambda > 300$ nm	Ces valeurs indiquent un faible potentiel de phototransformation dans les conditions ambiantes habituelles.

Tableau 2 Propriétés physiques et chimiques du prothioconazole-desthio ayant une incidence sur l'environnement

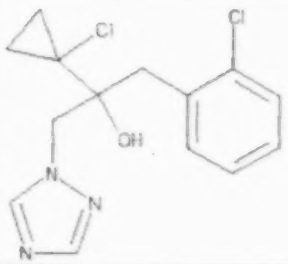
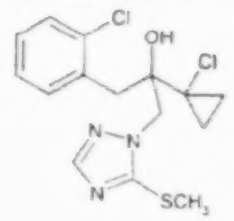
Propriété	Valeur	Commentaires
Structure chimique Prothioconazole-desthio 2-(1-chlorocyclopropyl)-1-(2-chlorophényl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-propanol		N° CAS 120983-64-4 Poids moléculaire : 312,3 g/mole Formule moléculaire : $C_{14}H_{15}Cl_2N_3O$
Solubilité dans l'eau (à environ 22 °C)	**pH** **Solubilité m(g/L)** 5 27,5 7 22,0 9 32,4 non tamponné 29,0	Données de l'étude sur l'hydrolyse Soluble
Pression de vapeur	Non disponible	
Constante de la loi d'Henry	Non disponible	
Log K_{oe}	3,04	Le pH n'était pas précisé. Cette valeur indique un potentiel d'accumulation dans les tissus biologiques.
pK_a	Non disponible	
Absorption UV-visible	Maximum à λ = 197 nm Pas d'absorption à λ > 317 nm	Ces valeurs indiquent un faible potentiel de phototransformation dans les conditions ambiantes habituelles.

Tableau 3 Propriétés physique et chimiques du prothioconazole-S-méthyle ayant une incidence sur l'environnement

Propriété	Valeur	Commentaires
Structure chimique Prothioconazole-S-méthyle (WAK7861) (alpha-1(1-chlorocyclopropyl)-alpha-[(2-chlorophényl)méthyl]-3-(méthylthio)-1H-1,2,4-triazole-1-éthanol)		N° CAS 178928-71-7 Poids moléculaire : 358,3 g/mole Formule moléculaire : $C_{15}H_{17}Cl_2N_3OS$
Solubilité dans l'eau	Non disponible	
Pression de vapeur	Non disponible	

Propriété	Valeur	Commentaires
Constante de la loi d'Henry	Non disponible	
Log K_{oc}	4,19	Le pH n'a pas été précisé. Cette valeur indique un potentiel d'accumulation dans les tissus biologiques.
pK_a	Non disponible	
Absorption UV-visible	Non disponible	

Tableau 4 Propriétés physiques et chimiques du 1,2,4-triazole ayant une incidence sur l'environnement

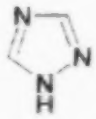
Propriété	Valeur	Commentaires
Structure chimique 1,2,4-triazole 1*H*-1,2,4-triazole		N° CAS 288-88-0 Poids moléculaire : 69,1 g/mole Formule moléculaire : $C_2H_3N_3$

Tableau 5 Propriétés physiques et chimiques du prothioconazole-thiazocine ayant une incidence sur l'environnement

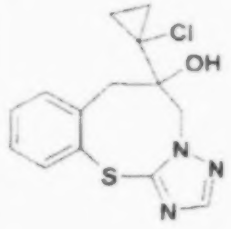
Propriété	Valeur	Commentaires
Structure chimique Prothioconazole-thiazocine 6-(1-chlorocyclopropyl)-6,7-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]benzothiazocin-6-ol		N° CAS non disponible Poids moléculaire : 307,8 g/mole Formule moléculaire : $C_{14}H_{14}ClN_3OS$

Tableau 6 Comportement et devenir en milieu terrestre

Propriété	Substance à l'essai	Valeur	Commentaires
Transformation abiotique			
Hydrolyse	Prothioconazole à pH 4, pH 7, pH 9 (25 °C)	Stable	L'hydrolyse n'est pas une voie de transformation. Extrapolation à partir des données à 50 °C.
	Prothioconazole-desthio à pH 5, pH 7 et pH 9 (25 °C)	Stable	L'hydrolyse n'est pas une voie de transformation.
Phototransformation sur le sol	Prothioconazole et prothioconazole-desthio	Stable	Ce n'est pas une voie importante de transformation dans l'environnement. On n'a pas pu calculer la demi-vie de phototransformation, car la dissipation était plus rapide dans les échantillons à l'obscurité que dans les échantillons irradiés.
Phototransformation dans l'air	Prothioconazole	Pas de données exigées	Non volatil
Biotransformation			
Biotransformation dans le sol en conditions aérobies	Prothioconazole	TD_{50} des RTT : 3,6 – 95,2 j; TD_{90} : 332,3 – 1 704,6 j	De non persistant à modérément persistant dans le sol, selon Goring *et al.* (1975) Les valeurs de TD_{x}s ont un certain degré d'incertitude à cause de l'extrapolation au delà des limites de temps de la période d'échantillonnage (durées d'étude de 120 j et de 365 j).
Biotransformation dans le sol en conditions anaérobies	Données non présentées		

Propriété	Substance à l'essai	Valeur	Commentaires
Mobilité			
Adsorption dans le sol	Prothioconazole	K_{co} 1 092 – 2 802 ml/g, selon des méthodes de CLHP et la modélisation des propriétés physico-chimiques	Mobilité de légère à faible selon McCall *et al.* (1981)
	Prothioconazole-desthio	K_{co} 418 – 549 ml/g	Mobilité de faible à modérée selon McCall *et al.* (1981)
	Prothioconazole-S-méthyle	K_{co} 2 234 – 3 779 ml/g	Légère mobilité selon McCall *et al.* (1981)
	Prothioconazole-thiazocine	K_{co} 129 ml/g, d'après des méthodes de CLHP	Mobilité élevée selon McCall *et al.* (1981)
	1,2,4-triazole	K_{co} 68 – 251 ml/g	Mobilité de modérée à élevée selon McCall *et al.* (1981)
Lessivage dans le sol	Prothioconazole	Aucun résidu détecté sous la couche supérieure de sol traité (0 à 6 cm) ni dans les lixiviats Prothioconazole-desthio : détecté dans les premiers 12 cm Prothioconazole-S-méthyle : détecté seulement dans la couche supérieure de 0 à 6 cm	Résultats supplémentaires nécessaires à cause du faible volume de lixiviat Prothioconazole : faible potentiel de lessivage Prothioconazole-desthio et prothioconazole-S-méthyle : mobilité un peu plus élevée que celle du composé d'origine
	Résidus vieillis	Très faible quantité de RRT détectés dans les lixiviats (1,05 %), et seulement 1,37 % du composé d'origine a été véhiculé sous la couche de sol vieilli Prothioconazole-desthio : légère tendance à se déplacer vers le bas; détecté dans une couche vieillie et dans les couches de 0 à 6 cm et de 6 à 12 cm Prothioconazole-S-méthyle : légère tendance à se déplacer vers le bas; la majorité a été détectée dans les deux premiers segments	Faible potentiel de lessivage Les produits de transformation sont légèrement plus mobiles que le composé d'origine.

Propriété	Substance à l'essai	Valeur	Commentaires
Volatilisation	Prothioconazole	Pression de vapeur : $<< 4 \times 10^{-7}$ Pa à 20 et 25 °C Constante de la loi d'Henry : $4,5 \times 10^{-12}$ atm x m^3/mole $1/H = 5,3 \times 10^9$	Non volatil; non volatil à partir de plans d'eau et de sols humides. La volatilisation n'est pas une voie de transformation importante.
Études sur le terrain			
Dissipation sur le terrain	JAU6476 480 SC (Proline 480 SC) m.a. prothioconazole	TD_{50} des RTT : 8,2 – 111,6 j au Manitoba et en Saskatchewan; demi-vie de 296,3 j dans l'État de New York TD_{90} : 756 – 111,7 j au Manitoba et en Saskatchewan; t_{9-10} : 1 027,9 j dans l'État de New York	Les RTT varient de non persistants à persistants sur le terrain, selon Goring *et al.* (1975) On en s'attend pas à ce que les RTT aient un effet résiduel significatif à la saison de croissance suivante.
Lessivage sur le terrain	JAU6476 480 SC (Proline 480 SC) m.a. prothioconazole	Aucun résidu du composé d'origine détecté au-delà de 15 cm de sol. Prothioconazole-desthio : aucun résidu détecté au-delà de 30 cm. Prothioconazole-S-méthyle : aucun résidu détecté au-delà de 15 cm. 1,2,4-triazole : aucun résidu détecté au-delà de 45 cm	Faible potentiel de lessivage

Tableau 7 Produits de transformation en milieu terrestre

Processus de transformation	Substance à l'essai	Principaux produits de transformation (concentration maximale, % de la dose appliquée)	Produits de transformation secondaires (concentration maximale, % de la dose appliquée)
Hydrolyse	Prothioconazole	Aucun	Aucun
Phototransformation sur le sol	Prothioconazole	Prothioconazole-desthio (38,5 %) (détecté dans les échantillons de sol à l'obscurité et ceux irradiés; transformation attribuée à la biotransformation)	Prothioconazole-triazolinone (2,5 %) Acide sulfonique du prothioconazole (3,0 %) Inconnus 1, 2 et 3 (≤ 3,1 %) CO_2 (0,7 %) Tous détectés dans les échantillons de sol à l'obscurité et ceux irradiés, sauf le produit inconnu 2, trouvé seulement

Processus de transformation	Substance à l'essai	Principaux produits de transformation (concentration maximale, % de la dose appliquée)	Produits de transformation secondaires (concentration maximale, % de la dose appliquée)
			dans les échantillons de sol à l'obscurité.
Biotransformation dans le sol en conditions aérobies	Prothioconazole	Prothioconazole-desthio (20,9 – 49,4 %) Prothioconazole-S-méthyle (3,8 – 14,6 %)	Prothioconazole-triazolinone (≤ 3,1 %) Acide sulfonique de prothioconazole (≤ 8,3 %) 1,2,4-triazole (< 2 %) Acide 2-chlorobenzoïque (≤ 2,2 %) Prothioconazole-6-OH-desthio (≤ 4,6 %) Prothioconazole-3-OH-desthio (< 2 %) CO_2 (≤ 17,9 %) Z2, Z4, Z17 et d'autres produits de transformation non identifiés : (chacun ≤ 4,1 %)
	Prothioconazole-desthio	CO_2 (29,2 – 60,8 %)	M1, M2 et d'autres produits de transformation non identifiés : (chacun ≤ 7,9 %)
	Prothioconazole-S-méthyle	CO_2 (4,8 – 51,1 %) M2 (5,2 – 10 %) M6 (6,1 – 24,7 %)	M3, M4, M5, M7 et d'autres produits de transformation non identifiés : (chacun ≤ 7,6 %)
Biotransformation dans le sol en conditions anaérobies (sol inondé)	Prothioconazole	Aucune donnée présentée	
Dissipation sur le terrain	JAU6476 480 SC (Proline 480 SC) m.a. prothioconazole	Sites : Saskatchewan, Manitoba, New York Prothioconazole-desthio (24,3 – 30,3 %) 1,2,4-triazole (1,7 – 18,2 %)	Prothioconazole-S-méthyle (4,5 – 6,1 %) Prothioconazole-thiazocine (1,2 %)

Tableau 8 Comportement et devenir en milieu aquatique

Propriété	Substance à l'essai	Valeur	Commentaires
Transformation abiotique			
Hydrolyse	Prothioconazole pH 4, pH 7, pH 9 (25 °C), données extrapolées de résultats à 50 °C	Stable	L'hydrolyse n'est pas une voie de transformation.
	Prothioconazole-desthio à pH 5, pH 7 et pH 9 (25 °C)	Stable	L'hydrolyse n'est pas une voie de transformation.
Phototransformation dans l'eau	Prothioconazole	Prothioconazole + prothioconazole-desthio : 19,9 j (irradiation continue), équivalant à une demi-vie prévue dans l'environnement de 101,9 j sous le soleil de juin Prothioconazole seul : 1,9 j, équivalant à une demi-vie prévue dans l'environnement de 9,6 à 9,7 j	On suppose que toute la transformation est due à la phototransformation, car le composé résiste à l'hydrolyse. La phototransformation dans l'eau n'est pas une voie de transformation importante.
Biotransformation			
Biotransformation dans les systèmes aquatiques aérobies	Prothioconazole	TD_{50} des RTT : 26,8 – 41,5 j; TD_{90} : 142,3 – 301,1 j	Légèrement persistant, selon McEwen et Stephenson (1979)
Biotransformation dans les systèmes aquatiques anaérobies	Prothioconazole	Demi-vie des RTT : 1 386,3 j; t_{910} : 4 605,2 j	Persistant, selon McEwen et Stephenson (1979)
Études sur le terrain			
Dissipation sur le terrain	Aucune donnée présentée ni exigée.		

Tableau 9 Produits de transformation en milieu aquatique

Processus de transformation	Substance à l'essai	Principaux produits de transformation (concentration maximale, % de la dose appliquée)	Produits de transformation secondaires (concentration maximale, % de la dose appliquée)
Hydrolyse	Prothioconazole	Aucun	Aucun
Phototransformation dans l'eau	Prothioconazole	Prothioconazole-desthio (54,8 – 55,7 %) Prothioconazole-thiazocine (9,5 – 14,1 %) 1,2,4-triazole (11,9 %)	Met 2B, 3, 4, 5, 6, 7 (≤ 7,0 %) jusqu'à 9 non attribués
Biotransformation dans les systèmes eau-sédiment aérobies	Prothioconazole	Prothioconazole-desthio (32,3 % eau; 26,9 % sédiments 1,2,4-triazole (37,2 % eau) Prothioconazole-S-méthyle (9,6 % sédiment; 12,7 % système) CO_2 (2,0 – 29 %)	Prothioconazole-S-méthyle (3,1 % eau) 1,2,4-triazole (6,1 % sédiment) Prothioconazole-triazolinone (2,2 % eau; 6,1 % sédiment) Prothioconazole-triazolylcétone (8,0 % eau; 5,8 % sédiment)
Biotransformation dans les systèmes eau-sédiment anaérobies	Prothioconazole	Prothioconazole-S-méthyle (77,0 % sédiments)	Prothioconazole-S-méthyle (8,6 % eau) Z4 (3,25 % eau), Z5 (2,56 % eau)
Dissipation sur le terrain	Prothioconazole	Aucune donnée présentée.	

Tableau 10 Principales données de modélisation pour les eaux souterraines et les eaux de surface en ce qui concerne l'évaluation de niveau 1 du prothioconazole et de ses produits de transformation, le prothioconazole-desthio et le prothioconazole-S-méthyle

Type de données	Paramètre	Valeur
Renseignements sur le traitement	Culture(s) à traiter	Canola, blé, pois chiches, lentilles, orge
	Dose maximale annuelle permise (kg m.a/ha)	0,6
	Dose maximale par traitement (kg m.a/ha)	0,2
	Nombre maximum de traitements par année	3
	Intervalle minimum entre deux traitements (jours)	7 à 10 j, selon la culture
	Méthode d'application	Terrestre (aussi aérienne pour le canola)

Type de données	Paramètre	Valeur
Caractéristiques du devenir dans l'environnement	Demi-vie d'hydrolyse à pH 7 (jours)	Stable
	Demi-vie de phototransformation dans l'eau (jours)	19,9
	Adsorption K_{co} (ml/g)	418
	Demi-vie de biotransformation dans le sol en conditions aérobies (jours)	552,3
	Demi-vie de biotransformation en milieu aquatique aérobie (jours)	90,7
	Demi-vie de biotransformation en milieu aquatique anaérobie (jours)	1386,3

Tableau 11 Résultats de la modélisation des CPE de niveau 1 des scénarios aquatiques pour le prothioconazole, le prothioconazole-desthio et le prothioconazole-S-méthyle combinés

Région	Date	CPE des RTT (mg/L)					
		Max	96 h	21 j	60 j	90 j	Annuelle
Région du Pacifique	22 juillet	0,0103	0,0097	0,008	0,0065	0,0063	0,0053
Prairies	15 mai	0,0209	0,0197	0,0167	0,0142	0,0132	0,0091
Ontario	10 juillet	0,0147	0,0139	0,0121	0,0109	0,0107	0,0092
Québec	12 juin	0,0122	0,0118	0,011	0,0106	0,0104	0,0089
Atlantique	13 juillet	0,0156	0,0147	0,0125	0,0113	0,0107	0,0084

Tableau 12 Résultats de la modélisation des CPE de niveau 1 du prothioconazole et de ses produits de transformation, le prothioconazole-desthio et le prothioconazole-S-méthyle combinés, dans les sources potentielles d'eau potable

Culture et dose d'application annuelle	CPE eaux souterraines (µg/L)		CPE eaux de surface (µg/L)			
			Réservoir		Mare-réservoir	
	Aiguë[1]	Chronique[2]	Aiguë[3]	Chronique[4]	Aiguë[3]	Chronique[4]
Dose pour les pois chiches (0,2 kg m.a./ha × 3)	49,9	49,6	28,8	5,1	34	22,8

1 90e centile des concentrations quotidiennes moyennes
2 90e centile des concentrations annuelles moyennes
3 90e centile des concentrations annuelles maximales
4 90e centile des concentrations annuelles moyennes

Tableau 13 Résultats de la modélisation des CPE de niveau 2 du prothioconazole et de ses produits de transformation, le prothioconazole-desthio et le prothioconazole-S-méthyle, combinés dans les sources potentielles d'eau potable

Culture et dose d'application annuelle	Eaux souterraines (µg m.a./L)		Eaux de surface (µg m.a/L)			
			Réservoir		Mare-réservoir	
	Par jour[1]	Par an[2]	Par jour[3]	Par an[4]	Par jour[3]	Par an[4]
Pois chiches (0,2 kg m.a./ha × 3) (eaux de surface) Orge/blé (0,2 kg m.a./ha × 2) (eaux souterraines)	25,6	25,1	16,5	6,7	24,7	14,8

1 90e centile des concentrations quotidiennes moyennes
2 90e centile des concentrations annuelles moyennes
3 90e centile des concentrations annuelles maximales
4 90e centile des concentrations annuelles moyennes

Tableau 14 CPE maximale des RTT sur la végétation et les insectes après une pulvérisation directe

Matrice	CPE des résidus toxiques totaux (RTT) (mg/kg p.f.)[a]	Rapports poids frais (p.f.)/poids sec (p.s.)	CPE des RTT (mg/kg p.s.)
Graminées courtes	62,5	3,3[b]	206,3
Feuilles et cultures-feuilles	32,7	11,0[b]	359,9
Graminées longues	28,6	4,4[b]	126,0
Cultures fourragères	35,0	5,4[b]	189,3
Petits insectes	15,2	3,8[c]	57,7
Gousses avec graines	3,1	3,9[c]	12,2
Gros insectes	2,6	3,8[c]	9,9
Grains et graines	2,6	3,8[c]	9,9
Fruits	3,9	7,6[c]	29,7

[a] D'après les corrélations signalées par Hoerger et Kenaga (1972) et Kenaga (1973).
[b] Rapports poids frais/poids sec selon Harris (1975)
[c] Rapports poids frais/poids sec selon Spector (1956)

Tableau 15 CPE maximales des RTT dans les régimes alimentaires des oiseaux et des mammifères

Organisme	Matrice	CPE des RTT (mg/kg p.s. nourriture)
Colin de Virginie	30 % petits insectes 15 % cultures fourragères 55 % grains	51,1
Canard colvert	30 % gros insectes 70 % grains	9,9
Rat	70 % graminées courtes 20 % grains et graines 10 % gros insectes	147,4
Souris	25 % graminées courtes 50 % grains et graines 25 % feuilles et cultures à feuilles	146,5
Lapin	25 % graminées courtes 25 % feuilles et cultures à feuilles 25 % graminées longues 25 % cultures fourragères	220,4

Tableau 16 Effets sur les organismes terrestres

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité[a]
Invertébrés				
Lombric (*Eisenia fetida*)	Aiguë 14 j	Prothioconazole (98,3 %)	CSEO : 562 mg m.a./kg p.s. sol CL_{50} : > 1 000 mg m.a./kg p.s. sol	Non létal à la concentration d'essai maximale (CEM) (1 000 mg m.a./kg p.s. sol) Effets : perte de poids
	Aiguë 14 j	Prothioconazole-desthio (97,6 %)	CSEO : 100 mg/kg p.s. sol CL_{50} : >1 000 mg/kg p.s. sol	Non létal à la CEM (1 000 mg/kg p.s. sol) Effets : perte de poids
	Aiguë 14 j	Prothioconazole-S-méthyle (99,1 %)	CSEO : 100 mg/kg p.s. sol CL_{50} : > 1 000 mg/kg p.s. sol	Non létal à la CEM (1 000 mg/kg p.s. sol) Effets : perte de poids

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité[a]
	Aiguë 14 j	JAU6476 SC 480 (PC) (478,2 g m.a./L)	CSEO : 1 000 mg PC/kg p.s. sol CL_{50} : > 1 000 mg PC/kg p.s. sol	Non létal à la CEM (1 000 mg/kg p.s. sol) Effets : aucun
	Chronique 56 j (exposition de 28 j)	Prothioconazole-desthio (96,9 %)	CSEO (mortalité chez les adultes et poids) : 32 mg/kg p.s. sol (CEM) CSEO (reproduction) : 1,0 mg/kg p.s. sol	Non classifié Effets : nombre de petits/adulte survivant, pas d'effet attribuable à la dose pour le poids
	Chronique 56 j (exposition de 28 j)	Prothioconazole-S-méthyle (99,1 %)	CSEO (poids) : 100 mg/kg p.s. sol CSEO (reproduction) : 316 mg/kg p.s. sol	Non classifié Effets : nombre de petits/adulte survivant
	Chronique 56 j (exposition de 28 j)	JAU6476 EC 250 (249,24 g m.a./L)	CSEO : 1 000 g m.a./ha (CEM)	Non classifié Effets : aucun
Populations de lombrics	11 mois (3 applications à 200 g m.a./ha à des intervalles de 2 à 3 sem.)	JAU6476 EC 250 (PC) (249,7 g m.a./L)	CSEO : 600 g m.a./ha (CEM)	Non classifié Effets : pas d'effet sur les populations
Abeille domestique (*Apis mellifera*)	Aiguë par voie orale, 48 h	Prothioconazole (98,6 %)	DSEO : 71 µg m.a./abeille DL_{50} : > 71 µg m.a./abeille	Relativement non toxique Effets : aucun
	Aiguë par contact, 48 h	Prothioconazole (98,6 %)	DSEO : 200 µg m.a./abeille DL_{50} : >200 µg m.a./abeille	Relativement non toxique Effets : mortalité à toutes les doses, mais pas d'effet attribuable à la dose
	Aiguë par voie orale, 48 h	JAU6476 SC 480 (PC) (478,2 g m.a./L)	DSEO : 232 µg PC/abeille, équivalant à 95,1 µg m.a./abeille DL_{50} : > 232 µg PC/abeille, équivalant à > 95,1µgm.a./abeille	Relativement non toxique Effets : aucun

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité[a]
	Aiguë par contact, 48 h	JAU6476 SC 480 (PC) (478,2 g m.a./L)	DSEO : 200 µg PC/abeille, équivalant à 82 µg m.a./abeille DL_{50} : > 200 µg PC/abeille, équivalant à 82 µg m.a./abeille	Relativement non toxique Effets : aucun
Arthropode prédateur Acarien prédateur (*Hypoaspis aculeifer*)	Cycle de vie 34 j	Prothioconazole (96,1 %)	DASEO : 225 000 g m.a./ha (100 mg m.a./kg sol), la CEM DAL_{50} : > 100 mg m.a./kg sol (225 000 g m.a./ha) Réduction de la capacité bénéfique : 14,4 % à 225 000 g m.a./ha	Inoffensif jusqu'à 100 mg m.a./kg sol (225 000 g m.a./ha) Effets : aucune mortalité; pas d'effet statistiquement significatif sur la reproduction
Arthropode prédateur Acarien prédateur (*Typhlodromus pyri*)	Contact 14 j	JAU6476 480 SC (PC) (478,2 g m.a./L)	DASEO : 600 g m.a./ha (mortalité) DASEO : 380 g m.a./ha (reproduction) DAL_{50} : > 600 g m.a./ha Réduction de la capacité bénéfique : 41,6 % à 600 g m.a./ha	Inoffensif jusqu'à 380 g m.a./ha; légèrement nocif à 600 g m.a./ha. Effets : nombre réduit d'œufs/femelle (pas statistiquement significatif)
Arthropode parasite Guêpe parasite (*Aphidius rhopalosiphi*)	Contact 14 j	JAU6476 480 SC (PC) (478,2 g m.a./L)	DASEO : 600 g m.a./ha DAL_{50} : > 600 g m.a./ha Pas de réduction de la capacité bénéfique jusqu'à 600 g m.a./ha	Inoffensif jusqu'à 600 g m.a./ha Effets : aucun

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité[a]
Arthropode terrestre Collembole (*Folsomia candida*)	Chronique Contact 28 j	Prothioconazole (95,9 %)	DASEO : 64 mg m.a./kg sol (mortalité et reproduction) (DEM) DAL_{50} : > 64 mg m.a./kg sol	Non létal à la DEM, 64 mg m.a./kg sol Effets : pas d'effet observé attribuable au traitement
	Chronique Contact 28 j	Prothioconazole-desthio (96,4 %)	DASEO : 62,5 mg/kg sol (reproduction) DAL_{50} : > 1 000 mg/kg sol	Non létal à la DEM, 1 000 mg/kg sol Effets : nombre de petits
	Chronique Contact 28 j	Prothioconazole-S-méthyle (98,8 %)	DASEO : 31,6 mg/kg sol (mortalité et reproduction) (DEM) DAL_{50} : > 31,6 mg/kg sol	Non létal à la DEM, 31,6 mg/kg sol Effets : pas d'effet observé attribuable au traitement

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité[a]
Oiseaux				
Colin de Virginie (*Colinus virginianus*)	Aiguë Voie orale Dose unique; oiseaux observés pendant 14 j	Prothioconazole (98,4 %)	DSEO : 2 000 mg m.a. /kg p.c. (mortalité) DSEO : 200 mg m.a. /kg p.c. (diarrhée) DL_{50} : > 2 000 mg m.a./kg p.c.	Quasi non toxique Effets : effets sublétaux
	Aiguë Voie orale Dose unique; oiseaux observés pendant 14 j	Prothioconazole-desthio (93,7 %)	DSEO : 1 000 mg/kg p.c. (mortalité) DSEO : 500 mg/kg p.c. (signes cliniques de toxicité, réduction du poids) DL_{50} : > 2 000 mg/kg p.c.	Quasi non toxique Effets : mortalité, signes cliniques de toxicité, réduction du poids, réduction de la consommation d'aliments
	Alimentaire Exposition de 5 j; 3 j post-exposition	Prothioconazole (98,4 %)	CSEO : 4 983 mg m.a./kg nourriture (mortalité) CSEO : 622 mg m.a./kg nourriture (observations d'autopsie) CL_{50} : > 4 983 mg m.a./kg nourriture	Quasi non toxique Effets : inflammation intestinale
	Alimentaire exposition de 5 j; 3 j post-exposition	Prothioconazole-desthio (96,8 %)	CSEO : 1 243 mg/kg nourriture CL_{50} : 4 252 mg/kg nourriture (de 3 161 à 6 501 mg/kg nourriture)	Légèrement toxique Effets : mortalité, signes cliniques de toxicité, perte de poids, réduction de la consommation alimentaire
	Reproduction 1 génération Alimentaire 21 sem.	Prothioconazole (98,7 %)	Parentale et reproductive : CSEO : 982 mg m.a./kg nourriture	Non classifié Effets : aucun

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité[a]
	Reproduction 1 génération Alimentaire 22 sem.	Prothioconazole-desthio (97,6 % / 96,8 %)	Parentale et reproductive : CSEO : 506,7 mg/kg nourriture	Non classifié Effets : aucun
Canard colvert (*Anas platyrhynchos*)	Alimentaire Exposition de 5 j 3 j post-exposition	Prothioconazole (98,7 %)	CSEO : 5 567 mg m.a./kg nourriture CL_{50} : > 5 567 mg m.a./kg nourriture	Quasi non toxique Effets : aucun
	Reproduction 1 génération Alimentaire 21 sem.	Prothioconazole (98,7 % / 96,1 %)	Parentale et reproductive : CSEO : 1 978 mg m.a/kg nourriture	Non classifié Effets : aucun
	Reproduction 1 génération Alimentaire 20 sem.	Prothioconazole-desthio (96,4 %)	Parentale et reproductive : CSEO : 449 mg/kg nourriture	Non classifié Effets : aucun
Mammifères				
Rat (*Rattus norvegicus*)	Aiguë Voie orale Dose unique	Prothioconazole (99,8 %)	DSEO : 6 200 mg m.a. /kg p.c. (mortalité) DL_{50} : ≥ 6 200 mg m.a./kg p.c.	Quasi non toxique Effets : aucune mortalité
	Aiguë Voie orale Dose unique	Prothioconazole-desthio (93,7 %)	DSEO : 1 000 mg/kg p.c. (mortalité) DL_{50} : 2 506 mg/kg p.c. (femelles) DL_{50} : 2 806 mg/kg p.c. (mâles)	Quasi non toxique Effets : mortalité
	Aiguë Voie orale Dose unique	Prothioconazole-S-méthyle (98,3 %)	DSEO : 2 000 mg/kg p.c. (mortalité) DL_{50} : > 2 000 mg/kg p.c.	Quasi non toxique Effets : aucune mortalité
	Aiguë Voie orale Dose unique	JAU6476 480 SC (PC) (40,6 %)	DSEO : 2 000 mg/kg p.c. (mortalité) DL_{50} : entre 2 000 et 5 000 mg PC/kg p.c.	Quasi non toxique Effets : mortalité seulement à la DEM

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité[a]
	Reproduction Deux générations Gavage	Prothioconazole	DSEO : 100 mg m.a. /kg p.c./j Équivalant à une CSEO de 583,3 mg m.a./kg nourriture	Quasi non toxique Effets : diminution du p.c. et du gain en p.c. chez les parents, les adultes de la F1 et les petits des deux générations; effets sur le cycle œstral
	Reproduction Deux générations Gavage	Prothioconazole-desthio	DSEO : (reproduction), 9,5 mg/kg p.c./j équivalant à une CSEO de 160 mg/kg de nourriture	Non classifié
	Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement	Prothioconazole (% non précisé)	DSEO (maternelle et sur le plan du développement pour des valeurs de référence ayant une incidence sur l'environnement) : 80 mg/kg p.c./j, équivalant à une CSEO de 467 mg/kg nourriture	Non classifié
	Neurotoxicité sur le plan du développement	Prothioconazole-desthio (% non précisé)	DSEO (maternelle et sur le plan du développement : 3,6 mg/kg p.c./j équivalant à une CSEO de 40 mg/kg nourriture	Non classifié
Souris	Aigue Voie orale Dose unique	Prothioconazole-desthio (94,7 %)	DSEO : 500 mg/kg p.c. (mortalité) DL_{50} : 3 459 mg/kg p.c. (femelles) DL_{50} : 2 235 mg/kg p.c. (mâles)	Quasi non toxique Effets : mortalité
Lapin	Reproduction et développement	Prothioconazole-desthio (% non précisé)	DSEO (maternelle) : 10 mg/kg p.c./j, équivalant à une CSEO de 333 mg/kg nourriture	Non classifié

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	Degré de toxicité[a]
			DSEO (développement) : 2 mg/kg p.c./j, équivalant à une CSEO de 66,7 mg/kg nourriture	
Plantes vasculaires				
Plante vasculaire la plus vulnérable : dicotylédone, concombre (*Cucumis sativa*, Cucurbitaceae)	Levée des semis Pulvérisation sur sol ensemencé 21 j post-pulvérisation	JAU6476 480 SC (PC) (Garantie : 414 g m.a./L)	Dicotylédone, concombre : CE_{25} (hauteur de la plantule et poids sec) : ≥ 305 g m.a. a./ha CSEO : 305 g m.a./ha	Non classifié Effets : réduction de la hauteur des plantules et du poids sec
	Vigueur végétative	JAU6476 480 SC (PC) (Garantie. 414 g m.a./L)	CE_{25} (toutes les espèces, tous les paramètres) : > 305 g m.a./ha CSEO : 305 g m.a./ha	Non classifié Effets : aucun

[a] Atkins *et al.* (1981) pour les abeilles, Hassan *et al.* (1994) pour les prédateurs et les parasites, et la classification de l' EPA pour les autres, s'il y a lieu (EPA, 1985a, 1985b 1985c).

Tableau 17 Effets du prothioconazole, du prothioconazole-desthio, du prothioconazole-S-méthyle et de la formulation JAU6476 480 SC sur les organismes aquatiques

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence	Degré de toxicité[a]
Espèces d'eau douce				
Daphnia magna	Aiguë : 48 h Statique	Prothioconazole (98,4 %)	CSEO : 0.93 mg m.a./L CE_{50} : 1,20 (de 1,09 à 1,32) mg m.a./L	Modérément toxique Effets : mortalité, immobilisation
	Aiguë : 48 h Statique	Prothioconazole-desthio (93,7 %)	CSEO : 5,5 mg/L CE_{50} : entre 5,5 et 10 mg/L	Modérément toxique Effets : mortalité, effets sublétaux
	Aiguë : 48 h Statique	Prothioconazole-S-méthyle (98,6 %)	CSEO : 0,7 mg/L CE_{50} : 2,8 (2,2 – 4,3) mg/L	Modérément toxique Effets : mortalité, effets sublétaux
	Aiguë : 48 h Statique Eau renouvelée	JAU6476 480 SC (PC) (41,1 %)	CSEO : 0,81 mg m.a./L CE_{50} : 4,1 (2,2 – 5,47) mg m.a./L	Modérément toxique Effets : effets sublétaux
	Chronique : 21 j Statique Eau renouvelée	Prothioconazole (98,8 %)	CSEO (croissance des adultes et reproduction) : 0,51 mg m.a./L CL_{50} : 1,57 (1,24 – 2,05) mg m.a./L	Non classifié Effets : mortalité, effets sur la croissance des adultes et la reproduction
	Chronique : 21 j Statique Eau renouvelée	Prothioconazole-desthio (96,5 %)	CSEO (mortalité, croissance) : 0,83 mg/L CL_{50} : > 0,83 mg/L	Non classifié Effets : mortalité, croissance, reproduction
Moucheron *Chironomus riparius*)	Chronique : 28 j Statique Eau enrichie	Prothioconazole-desthio (97,6 %)	CSEO : entre 0,23 et 2,37 mg/L dans la couche d'eau supérieure CE_{50} : entre 2,37 et 8,93 mg/L dans la couche d'eau supérieure	Non classifié Effets : émergence, temps de développement, vitesse de développement Étude d'une utilité restreinte car certaines concentrations n'ont pas été vérifiées par analyse au début et à la fin de l'étude.

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence	Degré de toxicité[a]
Écrevisse (*Procambarus clarkii*)	Aiguë : 96 h Statique Eau renouvelée	Prothioconazole-desthio (98,5 %)	CL_{50} : > 26 mg/L	Étude d'une utilité restreinte car mortalité et mue excessives dans le groupe témoin. Aucun effet apparent attribuable au traitement
Truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*)	Aiguë : 96 h Statique	Prothioconazole (98,4 %)	CSEO : 0,99 mg m.a./L CL_{50} : 1,83 (de 0,99 à 3,08) mg m.a./L	Modérément toxique Effets : mortalité, effets sublétaux
	Aiguë : 96 h Statique	Prothioconazole-desthio (93,7 %)	CSEO (effets sublétaux) : 2,22 mg/L CL_{50} : 5,94 (4,20 – 8,40) mg/L	Modérément toxique Effets : mortalité, effets sublétaux
	Aiguë : 96 h Statique Eau renouvelée	Prothioconazole-S-méthyle (98,6 %)	CSEO (effets sublétaux) : 0,265 mg/L CL_{50} : 1,78 (1,14 – 2,39) mg/L	Modérément toxique Effets : mortalité, effets sublétaux
	Aiguë : 96 h Statique	JAU6476 480 SC (PC) (41,4 %)	CSEO : 1,29 mg m.a./L CL_{50} : 1,69 (1,29 – 2,56) mg m.a./L	Modérément toxique Effets : mortalité, effets sublétaux
Crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*)	Aiguë : 96 h Statique	Prothioconazole (98,4 %)	CSEO : 1,69 mg m.a./L CL_{50} : 4,59 (4,02 – 5,09) mg m.a./L	Modérément toxique Effets : mortalité, effets sublétaux
	Aiguë : 96 h Statique Eau renouvelée	JAU6476 480 SC (PC) (43 %)	CSEO : 2,81 mg m.a./L CL_{50} : 5,53 (2,81 – > 5,80) mg m.a./L	Modérément toxique Effets : mortalité, effets sublétaux
Carpe commune (*Cyprinus carpio*)	Aiguë : 96 h Statique	Prothioconazole (98,6 %)	CSEO (effets sublétaux) : 0,91 mg m.a./L CL_{50} : 6,42 (4,79 – 8,91) mg m.a./L	Modérément toxique Effets : mortalité, effets sublétaux

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence	Degré de toxicité[a]
Tête-de-boule (*Pimephales promelas*)	Aiguë : 96 h Statique Eau renouvelée	Prothioconazole-desthio (96,5 %)	CSEO (effets sublétaux) : 3,85 mg/L CL_{50} : 11,41 (7,99 – 16,30) mg/L	Légèrement toxique Effets : mortalité, effets sublétaux
	Cycle de vie (environ 9 mois d'exposition) Écoulement continu	Prothioconazole-desthio (96,4 %)	CSEO : 0,148 mg/L	Non classifié La CSEO est établie en fonction des effets sur la survie des larves et des juvéniles de la première génération, sur la croissance des juvéniles (8 sem. après l'éclosion) et la croissance des mâles, la fréquence de fraie et les difformités morphologiques.
Algues d'eau douce Algue verte (*Selenastrum capricornutum*)	Aiguë : 96 h Statique	Prothioconazole (98,3 %)	CSEO : 0,371 mg m.a./L CE_{50} (densité cellulaire) : 0,88 (0,78 – 1,0) mg m.a./L	Non classifié Effets : densité cellulaire, biomasse, taux de croissance
	Aiguë : 96 h Statique	Prothioconazole-S-méthyle (98,6 %)	CSEO : < 1,03 mg/L CE_{50} (densité cellulaire) : 2,8 (1,8 – 4,2) mg/L	Non classifié Effets : densité cellulaire, biomasse, taux de croissance
	Aiguë : 96 h Statique	JAU6476 480 SC (PC)	CSEO : 0,48 mg m.a./L CE_{50} (biomasse) : 0,92 (0,83 – 1,0) mg m.a./L	Non classifié Effets : densité cellulaire, biomasse, taux de croissance
Algue d'eau douce Algue bleue (*Anabaena flos-aquae*)	Aiguë : 96 h Statique	Prothioconazole (98,2 %)	CSEO (densité cellulaire) 0,82 mg m.a./L CE_{50} (densité cellulaire) : 3,5 (2,6 – 4,6) mg m.a./L	Non classifié Effets : densité cellulaire, biomasse, taux de croissance
Algue d'eau douce Diatomée (*Navicula pelliculosa*)	Aiguë : 96 h Statique	Prothioconazole (97.5 %)	CSEO (densité cellulaire et biomasse) : < 0,0124 mg m.a./L CE_{50} (biomasse) : 0,122 (0,108 – 0,137) mg m.a./L	Non classifié Effets : densité cellulaire, biomasse, taux de croissance

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence	Degré de toxicité[a]
Algue d'eau douce Algue verte (*Scenedesmus subspicatus*)	Aiguë : 96 h Statique	Prothioconazole-desthio (93,7 %)	CSEO : 0,050 mg/L CE_{50} (densité cellulaire) : 0,074 (0,045 – 0,12) mg/L	Non classifié Effets : densité cellulaire, biomasse, taux de croissance
Plante vasculaire (*Lemna gibba*)	Dissous Statique 7 j	Prothioconazole (98,2 %)	CSEO (nombre de frondes et biomasse) : 0,00334 mg m.a./L CE_{50} : 0,0671 (0,0586 – 0,074) mg m.a./L, pour le nombre de frondes	Non classifié Effets : nombre de frondes, poids sec, biomasse, taux de croissance
	Dissous Statique 7 j	Prothioconazole-desthio (97 %)	CSEO : 0,0058 mg/L CE_{50} : 0,0308 (0,0278 – 0,0333) mg/L, pour le poids sec	Non classifié Effets : nombre de frondes, poids sec, biomasse, taux de croissance
	Dissous Statique 7 j	JAU6476 480 SC (PC) (42,1 %)	CSEO : 0,0075 mg m.a./L CE_{50} : 0,0711 (0,0666 – 0,0744) mg m.a./L pour le nombre de frondes	Non classifié Effets : nombre de frondes, poids sec, biomasse, taux de croissance
Espèces marines				
Crustacé Mysidacé d'eau salée (*Mysidopsis bahia*)	Aiguë : 96 h Écoulement continu	Prothioconazole (98,4 %)	CSEO : 0,99 mg m.a./L CL_{50} : 2,4 (2,0 – 4,1) mg m.a./L	Modérément toxique Effets : mortalité, effets sublétaux
	Aiguë : 96 h Écoulement continu	Prothioconazole-desthio (96,5 %)	CSEO : 0,026 mg/L CL_{50} : 0,060 (0,046 – 0,079) mg/L	Très fortement toxique Effets : mortalité, effets sublétaux
	Chronique	Prothioconazole-desthio (97 %)	CSEO (succès reproducteur) : 0,064 mg/L	Non classifié Effets : reproduction
Mollusque Huître (*Crassostrea virginica*)	Aiguë : 96 h Écoulement continu (dépôt de coquille)	Prothioconazole (98,4 %)	CSEO (dépôt réduit de coquille) : 0,76 mg m.a./L CE_{50} : 3,0 (2,6 – 3,5) mg m.a./L	Modérément toxique Effets : dépôt de coquille réduit

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur de référence	Degré de toxicité[a]
Poisson marin Méné tête-de-mouton (*Cyprinodon variegatus*)	Aiguë : 96 h Statique Eau renouvelée	Prothioconazole (pureté 97,8 %)	CSEO : 10,3 mg m.a./L (CEM) CL_{50} : > 10,3 mg m.a./L	Quasi non toxique à la limite de solubilité Effets : Aucun
Algue marine Diatomée d'eau salée (*Skeletonema costatum*)	Aiguë : 96 h Statique	Prothioconazole (98,2 %)	CSEO (densité cellulaire et biomasse) : 0,00448 mg m.a./L CE_{50} (taux de croissance) : 0,0157 (0,0135 – 0,0178) mg m.a./L	Non classifié Effets : densité cellulaire, biomasse, taux de croissance

[a] Classification de l'EPA (EPA, 1985d, 1985e, 1985f, 1985g, 1985h), s'il y a lieu

Tableau 18 Système de classification du risque

Quotient de risque (QR) [CPE/CSEO ou CPE/CE_{25} pour les végétaux terrestres)]	Catégorie de risque
< 0,1	Risque négligeable
0,1 – < 1,0	Risque faible
1,0 – < 10	Risque modéré
10 – < 100	Risque élevé
100 – < 1 000	Risque très élevé
≥ 1 000	Risque extrêmement élevé

Tableau 19 Risque pour les organismes terrestres

Organisme	Exposition : Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	CPE des RTT	QR	Risque
Invertébrés					
Lombric	Aiguë : prothioconazole	CSEO : 562 mg m.a./kg p.s. sol	0,265 mg/kg sol	0,0005	Négligeable
	Aiguë : prothioconazole-desthio	CSEO : 100 mg/kg p.s. sol	0,265 mg/kg sol	0,0026	Négligeable
	Aiguë : prothioconazole-S-méthyle	CSEO : 100 mg /kg p.s. sol	0,265 mg/kg sol	0,0026	Négligeable
	Aiguë : JAU6476 480 SC (PC)	CSEO : 1 000 mg PC/kg p.s. sol	0,646 mg PC/kg sol	0,001	Négligeable

Organisme	Exposition : Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	CPE des RTT	QR	Risque
	Reproduction : prothioconazole-desthio	CSEO : 1 mg/kg p.s. sol	0,265 mg/kg sol	0,265	Faible
	Reproduction : prothioconazole-S-méthyle	CSEO : 100 mg/kg p.s. sol (diminution du poids)	0,265 mg/kg sol	0,0026	Négligeable
	Reproduction : JAU6476 EC 250	CSEO : 1 000 g m.a./ha	595,5 g m.a./ha	Sans objet	Négligeable
	Reproduction : JAU6476 EC 250 (11 mois)	CSEO : 600 g m.a./ha	595,5 g m.a./ha	Sans objet	Négligeable
Abeille	Voie orale : prothioconazole	DL_{50} : > 71 µg m.a./abeille	201 g m.a./ha application cumulative : 292,2 g m.a./ha	Sans objet	Relativement non toxique d'après Atkins *et al.* (1981)
	Voie orale : JAU6476 480 SC (PC)	DL_{50} : > 232 µg PC/abeille (équivalant à > 95,1 µg m.a./abeille)	201 g m.a./ha application cumulative : 292,2 g m.a./ha	Sans objet	Relativement non toxique d'après Atkins *et al.* (1981)
	Contact : prothioconazole	DL_{50} : > 200 µg m.a./abeille	201 g m.a./ha application cumulative : 292,2 g m.a./ha	Sans objet	Relativement non toxique d'après Atkins *et al.* (1981)
	Contact : JAU6476 480 SC (PC)	DL_{50} : > 200 µg m.a./abeille, équivalant à 82 µg m.a./abeille	201 g m.a./ha application cumulative : 292,2 g m.a./ha	Sans objet	Relativement non toxique d'après Atkins *et al.* (1981)
Acarien prédateur	Contact : prothioconazole	DASEO : 225 000 g m.a./ha équivalant à 100 mg m.a./kg sol	201 g m.a./ha application cumulative : 292,2 g m.a./ha équivalant à 0,265 mg/kg sol	Sans objet	Inoffensif selon Hassan *et al.* (1994)

Organisme	Exposition : Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	CPE des RTT	QR	Risque
	Contact : JAU6476 480 SC (PC)	DASEO (mortalité) : 600 g m.a./ha DASEO (reproduction) : 380 g m.a./ha	201 g m.a./ha application cumulative : 292,2 g m.a./ha	Sans objet	Inoffensif selon Hassan *et al.* (1994)
Guêpe parasite	Contact : JAU6476 480 SC (PC)	DASEO : 600 mg m.a./kg sol	201 g m.a./ha application cumulative : 292,2 g m.a./ha	Sans objet	Inoffensif selon Hassan *et al.* (1994)
Arthropode terrestre (collembole)	Reproduction : prothioconazole	CSEO : 64 mg m.a./kg p.s. sol	0,265 mg m.a./kg sol	0,0041	Négligeable
	Reproduction : prothioconazole-desthio	CSEO : 1 000 mg/kg p.s. sol (mortalité) CSEO : 62,5 mg/kg p.s. sol (reproduction)	0,265 mg/kg sol	0,000265 0,0042	Négligeable
	Reproduction : prothioconazole-S-méthyle	CSEO : 31,6 mg/kg p.s. sol	0,265 mg/kg sol	0,0084	Négligeable

Organisme	Exposition : Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	CPE des RTT	QR	Risque
		Oiseaux			
Colin de Virginie	Aiguë : prothioconazole	DL_{50} : > 2 000 mg m.a./kg p.c. DSEO : 2 000 mg m.a./kg p.c. (mortalité) DSEO : 200 mg m.a./kg p.c. (diarrhée)	51,1 mg m.a./kg p.s. nourriture	>546 j 546 j 54,6 j	Négligeable
	Aiguë : prothioconazole-desthio	DL_{50} : > 2 000 mg/kg p.c. DSEO : 1 000 mg/kg p.c. (mortalité) DSEO : 500 mg/kg p.c. (manifestations cliniques de toxicité, réduction du poids)	51,1 mg/kg p.s. nourriture	> 312 j 156 j 78,1 j	Négligeable
	Alimentaire : prothioconazole	CL_{50} : > 4 983 mg m.a./kg nourriture CSEO : 4 983 mg m.a./kg nourriture (mortalité) CSEO : 622 mg m.a./kg nourriture (observations à l'autopsie)	51,1 mg m.a./kg p.s. nourriture	< 0,0103 0,0103 0,0822	Négligeable
	Alimentaire : prothioconazole-desthio	CL_{50} : > 4 252 mg/kg nourriture CSEO : 1 243 mg/kg nourriture	51,1 mg/kg p.s. nourriture	< 0,012 0,0411	Négligeable
	Reproduction : prothioconazole	CSEO : 982 mg m.a./kg nourriture	51,1 mg m.a./kg p.s. nourriture	0,052	Négligeable
	Reproduction : prothioconazole-desthio	CSEO : 506,7 mg m.a./kg nourriture	51,1 mg/kg p.s. nourriture	0,101	Négligeable

Organisme	Exposition : Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	CPE des RTT	QR	Risque
Canard colvert	Alimentaire : prothioconazole	CL_{50} : > 5 567 mg m.a./kg nourriture CSEO : 5 567 mg m.a./kg nourriture	9,9 mg m.a./kg p.s. nourriture	< 0,00178 0,00178	Négligeable
	Reproduction : prothioconazole	CSEO : 1 978 mg m.a./kg nourriture	9,9 mg m.a./kg p.s. nourriture	0,005	Négligeable
	Reproduction : prothioconazole-desthio	CSEO : 449 mg m.a./kg nourriture	9,9 mg/kg p.s. nourriture	0,022	Négligeable
Mammifères					
Rat	Aiguë : prothioconazole	DL_{50} : > 6 200 mg m.a./kg p.c. DSEO : 6 200 mg m.a. /kg p.c. (mortalité)	147,4 mg m.a./kg p.s. nourriture	> 245 j 245 j	Négligeable
	Aiguë : prothioconazole-desthio	DL_{50} : 2 506 mg m.a./kg p.c. (femelles) DSEO : 1 000 mg/kg p.c. (mortalité)	147,4 mg/kg p.s. nourriture	99,2 j 39,6 j	Négligeable
	Aiguë : prothioconazole-S-méthyle	DL_{50} : > 2 000 mg/kg p.c. DSEO : 2 000 mg m.a. /kg p.c. (mortalité)	147,4 mg/kg p.s. nourriture	> 79,2 j 79,2 j	Négligeable
	Aiguë : JAU6476 480 SC (PC) (40,6 %)	DL_{50} : entre 812 et 2 030 mg m.a./kg p.c. DSEO : 812 mg m.a./kg p.c (mortalité)	147,4 mg m.a./kg p.s. nourriture	entre 32,1 et 80,4 j 32,1 j	Négligeable
	Reproduction : prothioconazole	CSEO : 583,3 mg m.a./kg nourriture (100 mg m.a./kg p.c./j)	147,4 mg m.a./kg p.s. nourriture	0,25	Faible
	Reproduction : prothioconazole-desthio	CSEO : 160 mg/kg nourriture	147,4 mg/kg p.s. nourriture	0,92	Faible

Organisme	Exposition : Substance à l'essai	Valeur de référence toxicologique	CPE des RTT	QR	Risque
	Chronique, développement et gavage : prothioconazole	DSEO (maternelle) : 583,3 mg m.a./kg nourriture	147,4 mg m.a./kg p.s. nourriture	0,25	Faible
	Chronique Neurotoxicité sur le plan du développement Régime alimentaire : prothioconazole-desthio	CSEO (maternelle, développement) : 40 mg/kg nourriture	147,4 mg/kg p.s. nourriture	3,69	Modéré
Souris	Aiguë : prothioconazole-desthio	DL_{50} : 2 235 mg/kg p.c. (mâles) DSEO : 500 mg/kg p.c. (mortalité)	146,5 mg/kg p.s. nourriture	83,9 j 18,8 j	Négligeable
Lapin	Chronique, développement et gavage : prothioconazole-desthio	DSEO (maternelle et développement) : 66,67 mg/kg nourriture	220,4 mg/kg p.s. nourriture	3,31	Modéré
Plantes vasculaires					
Plante vasculaire	Levée des semis : prothioconazole	CE_{25} : > 305 g m.a./ha (hauteur et poids sec de la plantule); 305 g m.a./ha utilisé	595,5 g m.a./ha	1,95	Modéré
	Vigueur végétative : prothioconazole	CE_{25} : > 305 g m.a./ha; 305 g m.a/ha utilisé à cause du manque de données	595,5 g m.a./ha	1,95	Modéré

Tableau 20 Évaluation préalable des quotients de risque aigü et chronique pour les organismes aquatiques exposés aux RTT (prothioconazole + prothioconazole-desthio + prothioconazole-S-méthyle)

Organisme	Exposition : substance à l'essai	Valeur de référence	CPE des RTT	QR	Seuil des effets
Espèces d'eau douce					
Daphnia magna	Aiguë : prothioconazole	CSEO 48 h : 0,93 mg m.a./L	0,186 mg/L	0,2	Non dépassé
	Aiguë : prothioconazole-desthio	CSEO 48 h : 5,5 mg/L	0,186 mg/L	0,03	Non dépassé
	Aiguë : prothioconazole-S-méthyle	CSEO 48 h : 0,7 mg/L	0,186 mg/L	0,26	Non dépassé
	Aiguë : JAU6476 480 SC (PC)	CSEO 48 h : 0,81 mg/L	0,186 mg/L	0,23	Non dépassé
	Chronique : prothioconazole	CSEO 21 j (croissance et reproduction) : 0,51 mg m.a./L	0,186 mg/L	0,36	Non dépassé
	Chronique : prothioconazole-desthio	CSEO 21 j (croissance) : 0,103 mg/L	0,186 mg/L	1,8	Dépassé
Moucheron (*Chironomus riparius*)	Chronique : prothioconazole-desthio	CSEO 28 j (reproduction) : entre 0,23 et 2,37 mg/L	0,186 mg/L	entre 0,08 et 0,81	Non dépassé
Truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*)	Aiguë : prothioconazole	CSEO 96 h : 0,99 mg m.a./L	0,186 mg/L	0,19	Non dépassé
	Aiguë : prothioconazole-desthio	CSEO 96 h : 2,22 mg/L (effets sublétaux)	0,186 mg/L	0,08	Non dépassé
	Aiguë : prothioconazole-S-méthyle	CSEO 96 h : 0,265 mg/L (effets sublétaux)	0,186 mg/L	0,7	Non dépassé
	Aiguë : JAU6476 480 SC (PC)	CSEO 96 h : 1,29 mg m.a./L	0,186 mg/L	0,14	Non dépassé
Crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*)	Aiguë : prothioconazole	CSEO 96 h : 1,69 mg m.a/L	0,186 mg/L	0,11	Non dépassé
	Aiguë : JAU6476 480 SC (PC)	CSEO 96 h : 2,81 mg m.a./L	0,186 mg/L	0,07	Non dépassé
Carpe commune (*Cyprinus carpio*)	Aiguë : prothioconazole	CSEO 96 h : 0,91 mg m.a./L (effets sublétaux)	0,186 mg/L	0,2	Non dépassé

Organisme	Exposition : substance à l'essai	Valeur de référence	CPE des RTT	QR	Seuil des effets
Tête-de-boule (*Pimephales promelas*)	Aiguë : prothioconazole-desthio	CSEO 96 h : 3,85 mg/L (effets sublétaux)	0,186 mg/L	0,05	Non dépassé
	Chronique : prothioconazole-desthio	CSEO cycle de vie : 0,148 mg/L	0,186 mg/L	1,2	Dépassé
Algue verte d'eau douce (*Selenastrum capricornutum* ou *Scenedesmus subspicatus*)	Aiguë : prothioconazole	CSEO 96 h : 0,371 mg m.a./L	0,186 mg/L	0,5	Non dépassé
	Aiguë : prothioconazole-desthio	CSEO 96 h : 0,05 mg/L	0,186 mg/L	3,7	Dépassé
	Aiguë : prothioconazole-S-méthyle	CSEO 96 h : < 1,03 mg/L 1/10e de la CE_{50} à 96 h (densité cellulaire) : 0,28 mg/L	0,186 mg/L	0,66	Non dépassé
	Aiguë : JAU6476 480 SC (PC)	CSEO 96 h : 0,48 mg m.a./L	0,186 mg/L	0,39	Non dépassé
Algue bleue d'eau douce (*Anabaena flos-aquae*)	Aiguë : prothioconazole	CSEO 96 h (densité cellulaire) : 0,82 mg m.a./L	0,186 mg/L	0,23	Non dépassé
Algue d'eau douce diatomée (*Navicula pelliculosa*)	Aiguë : prothioconazole	CSEO 96 h : < 0,0124 mg m.a./L (densité cellulaire et biomasse) 1/10e de la CE_{50} à 96 h (biomasse) : 0,01217 mg m.a./L	0,186 mg/L	15,3	Dépassé
Plante vasculaire - lentille d'eau (*Lemna gibba*)	Dissous : prothioconazole	CSEO 7 j (nombre de frondes et biomasse) : 0,00334 mg m.a./L	0,186 mg/L	55,7	Dépassé
	Dissous : prothioconazole-desthio	CSEO 7 j : 0,0058 mg/L	0,186 mg/L	32,1	Dépassé
	Dissous : JAU6476 480 SC (PC)	CSEO 7 j : 0,0075 mg m.a./L	0,186 mg/L	24,8	Dépassé

Organisme	Exposition : substance à l'essai	Valeur de référence	CPE des RTT	QR	Seuil des effets
Espèces marines					
Crustacé - Mysidacé d'eau salée (*Mysidopsis bahia*)	Aiguë : prothioconazole	CSEO 96 h : 0,99 mg m.a./L	0,186 mg/L	0,19	Non dépassé
	Aiguë : prothioconazole-desthio	CSEO 96 h : 0,026 mg/L	0,186 mg/L	7,2	Dépassé
	Chronique : prothioconazole-desthio	CSEO (succès reproducteur) : 0,064 mg/L	0,186 mg/L	2,9	Dépassé
Mollusque - huître (*Crassostrea virginica*)	Aiguë : prothioconazole	CSEO 96 h (dépôt de coquille réduit) : 0,76 mg m.a./L	0,186 mg/L	0,24	Non dépassé
Mené tête-de-mouton (*Cyprinodon variegatus*)	Aiguë : prothioconazole	CSEO 96 h . 10,3 mg m.a./L	0,186 mg/L	0,018	Non dépassé
Algue marine - diatomée (*Skeletonema costatum*)	Aiguë : prothioconazole	CSEO 96 h (densité cellulaire et biomasse) : 0,00448 mg m.a./L	0,186 mg/L	41,5	Dépassé

Tableau 21 Quotients de risque pour les organismes aquatiques déterminés en fonction du ruissellement des RTT

Organisme	Région	CSEO (mg/L)	CPE 90e centile de concentrations (mg/L)	QR	Risque
Organismes d'eau douce					
Daphnia magna	Colombie-Britannique	0,103	21 j : 0,008	0,08	Négligeable
	Prairies	0,103	21 j : 0,0167	0,16	Faible
	Ontario	0,103	21 j : 0,0121	0,12	Faible
	Québec	0,103	21 j : 0,011	0,11	Faible
	Atlantique	0,103	21 j : 0,0125	0,12	Faible

Organisme	Région	CSEO (mg/L)	CPE 90e centile de concentrations (mg/L)	QR	Risque
Tête-de-boule (*Pimephales promelas*)	Colombie-Britannique	0,148	Moyenne annuelle : 0,0053	0,04	Négligeable
	Prairies	0,148	Moyenne annuelle : 0,0091	0,06	Négligeable
	Ontario	0,148	Moyenne annuelle : 0,0092	0,06	Négligeable
	Québec	0,148	Moyenne annuelle : 0,0089	0,06	Négligeable
	Atlantique	0,148	Moyenne annuelle : 0,0084	0,06	Négligeable
Diatomée (*Navicula pelliculosa*)	Colombie-Britannique	0,01217	96 h : 0,0097	0,8	Faible
	Prairies	0,01217	96 h : 0,0197	1,6	Modéré
	Ontario	0,01217	96 h : 0,0139	1,1	Modéré
	Québec	0,01217	96 h : 0,0118	0,97	Faible
	Atlantique	0,01217	96 h : 0,0147	1,2	Modéré
Algue verte (*Scenedesmus subspicatus*)	Colombie-Britannique	0,05	96 h : 0,0097	0,2	Faible
	Prairies	0,05	96 h : 0,0197	0,4	Faible
	Ontario	0,05	96 h : 0,0139	0,3	Faible
	Québec	0,05	96 h : 0,0118	0,2	Faible
	Atlantique	0,05	96 h : 0,0147	0,3	Faible
Plante vasculaire aquatique *Lemna gibba* étude avec le prothioconazole	Colombie-Britannique	0,00334	96 h : 0,0097	2,9	Modéré
	Prairies	0,00334	96 h : 0,0197	5,9	Modéré
	Ontario	0,00334	96 h : 0,0139	4,2	Modéré
	Québec	0,00334	96 h : 0,0118	3,5	Modéré
	Atlantique	0,00334	96 h : 0,0147	4,4	Modéré
Plante vasculaire aquatique *Lemna gibba* étude avec le prothiocona-zole-desthio	Colombie-Britannique	0,0058	96 h : 0,0097	1,7	Modéré
	Prairies	0,0058	96 h : 0,0197	3,4	Modéré
	Ontario	0,0058	96 h : 0,0139	2,4	Modéré
	Québec	0,0058	96 h : 0,0118	2	Modéré
	Atlantique	0,0058	96 h : 0,0147	2,5	Modéré

Organisme	Région	CSEO (mg/L)	CPE 90e centile de concentrations (mg/L)	QR	Risque
Plante vasculaire aquatique *Lemna gibba* étude avec le JAU6476 480 SC	Colombie-Britannique	0,0075	96 h : 0,0097	1,3	Modéré
	Prairies	0,0075	96 h : 0,0197	2,6	Modéré
	Ontario	0,0075	96 h : 0,0139	1,8	Modéré
	Québec	0,0075	96 h : 0,0118	1,6	Modéré
	Atlantique	0,0075	96 h : 0,0147	2	Modéré
Organismes marins					
Mysidacé (*Mysidopsis bahia*) Exposition aiguë	Colombie-Britannique	0,026	96 h : 0,0097	0,4	Faible
	Prairies	0,026	96 h : 0,0197	Sans objet	Sans objet
	Ontario	0,026	96 h : 0,0139	0,5	Faible
	Québec	0,026	96 h : 0,0118	0,4	Faible
	Atlantique	0,026	96 h : 0,0147	0,6	Faible
Mysidacé (*Mysidopsis bahia*) Exposition chronique	Colombie-Britannique	0,064	21 j : 0,008	0,12	Faible
	Prairies	0,064	21 j : 0,0167	Sans objet	Sans objet
	Ontario	0,064	21 j : 0,0121	0,2	Faible
	Québec	0,064	21 j : 0,011	0,2	Faible
	Atlantique	0,064	21 j : 0,0125	0,2	Faible

Organisme	Région	CSEO (mg/L)	CPE 90e centile de concentrations (mg/L)	QR	Risque
Diatomée marine (*Skeletonema costatum*)	Colombie-Britannique	0,00448	96 h : 0,0097	2,2	Modéré
	Prairies	0,00448	96 h : 0,0197	Sans objet	Sans objet
	Ontario	0,00448	96 h : 0,0139	3,1	Modéré
	Québec	0,00448	96 h : 0,0118	2,6	Modéré
	Atlantique	0,00448	96 h : 0,0147	3,3	Modéré

Références

ARLA. Projet de décision réglementaire (PRDD-95-01). *Agent de préservation du bois à base d'hexaconazole (Passport^{MD})*, 18 août 1995.

Atkins, L.E., D. Kellum et K.W. Atkins. *Reducing pesticide hazards to honey bees: mortality prediction techniques and integrated management techniques*, Division of Agriculture Sciences, University of California, Feuillet 2883, 1981, 22 pages.

EPA. *Volatilization studies. Guidelines for registering pesticides in the United States*,1975, 40FR(123): 26889-26891.

EPA.1985a. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation, Avian Single-Dose Oral LD_{50} Test*, United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C. Rapport N° EPA 540/9-85-007, juin 1985.

EPA. 1985b. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation, Avian Dietary LC_{50} Test*, United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C. Rapport N° EPA 540/9-85-008, juin 1985.

EPA. 1985c. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation, Wild Mammal Toxicity Test*, United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C. Rapport N° EPA 540/9-85-004, juin 1985.

EPA. 1985d. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation, Acute Toxicity Test for Freshwater Invertebrates*, United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C. Rapport N° EPA 540/9-85-005, juin 1985.

EPA. 1985e. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation, Acute Toxicity Test for Freshwater Fish*, United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C. Rapport N° EPA 540/9-85-006, juin 1985.

EPA. 1985f. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation, Acute Toxicity Test for Estuarine and Marine Organisms (Shrimps 96-h Acute Toxicity)*, United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C. Rapport N° EPA 540/9-85-010, juin 1985.

EPA. 1985g. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation, Acute Toxicity Test for Estuarine and Marine Organisms (Mollusc 96-Hour Flow-Through Shell Deposition Study)*, United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C. Rapport N° EPA 540/9-85-011, juin 1985.

EPA. 1985h. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation, Acute Toxicity Test for Estuarine and Marine Organisms (Estuarine Fish 96-Hour Acute Toxicity Test)*, United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C. Rapport N° EPA 540/9-85-009, juin 1985.

EPA. *Recommendations for and documentations of biological values for use in risk assessment*, United States Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio, PB88 179874, Rapport N° EPA/600/6-87/008, 1988.

Fletcher, J.S., J. E. Nellessen et T.G. Pfleeger. « Literature review and evaluation of the EPA food-chain (Kenaga) nomogram, an instrument for estimating pesticide residues on plants. » dans *Environmental Toxicology and Chemistry*, 1994, vol. 13, p. 1383 à 1391.

Goring, C.A I., D.A. Laskowski, J.H. Hamaker et R.W. Meikle. « Principles of Pesticide Degradation in Soi l», pages 135 à 172 dans *Environmental Dynamics of Pesticides*, Haque and V.H. Freed, eds., Plenum Press, New York, 1975.

Gustafson, DI.. « Groundwater ubiquity score: A simple method for assessing pesticide leachability. » dans *Environmental Toxicology and Chemistry*., 1989, vol. 8, p. 339 à 357.

Harris, L.E. *Guide for Estimating Toxic Residues in Animal Feeds or Diets*, EPA/540/9-75-019 (N° de référence : PB 243 748), USEPA, Washington DC,1975.

Hassan, S.A., F. Bigler, H. Bogenschutz, E. Boller, J. Brun, J.N.M. Calis, J. Coremans-Pelseneer, C. Duso, A. Grove, U. Heimbach, N. Helyer, H. Hokkanen, G.B. Lewis, F. Mansour, L. Moreth, L. Polgar, L. Samsoe-Petersen, B. Sauphanor, A. Staubli, G. Sterk, A. Vainio, M. van de Veire, G. Viggiani, H. Vogt. « Results of the sixth joint pesticide testing programme of the IOBC/WPRS-Working Group "Pesticides and Beneficial Organisms" » dans *Entomophaga*, 1994, vol 39, n°1, p. 107 à 119.

Hoerger, F. et E.E. Kenaga. « Pesticide residues on plants: correlation of representative data as basis for estimation of their magnitude in the environment », dans *Global aspects of chemistry, toxicology and technology as applied to the environment*, Coulston F; Korte F. (eds), Thieme, Sttugart and Academic Press, New York, 1972, vol. I, p. 9 à 28.

Kenaga, E.E. « Factors to be considered in the evaluation of the toxicity of pesticides to birds in their environment. » dans *Global aspects of chemistry, toxicology and technology as applied to the environment*, Coulston F; Dote F. (eds), Thieme, Stuttgart, and Academic Press, New York, 1973. Vol. II, p. 166 à 181.

McCall, J.P., D.A. Laskowski, R.L. Swann et H.J. Dishburger. « Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use in environmental fate analysis », pages 89-109 dans *Test protocols for environmental fate and movement of toxicants*, 1981. Actes de la 94e conférence annuelle de l'Association of Official Analytical Chemists, 21 et 22 octobre 1980, Washington, D.C.

McEwen, F.L. et G.R. Stephenson. The use and significance of pesticides in the environment, John Wiley and Sons, Inc., Toronto, 1979.

Spector, W.S. *Handbook of biological data*, W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 1956, page 78 et page 187.

Urban D.J et N.J. Cook. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation Procedure, Ecological Risk Assessment*, EPA 540/9-85-001. US EPA, Washington, DC, 1986.